

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517336
(P2025-517336A)

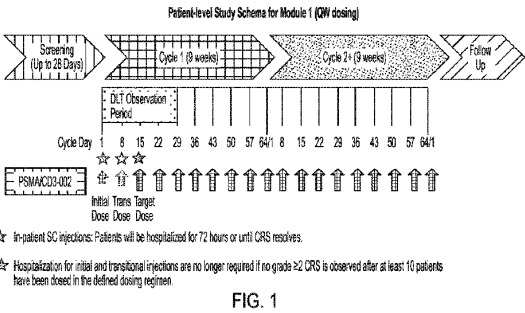
(43)公表日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	4 H 0 4 5
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全53頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-568191(P2024-568191)	(71)出願人	597160510		
(86)(22)出願日	令和5年5月15日(2023.5.15)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月12日(2024.12.12)		REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/022243		アメリカ合衆国10591-6707ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番		
(87)国際公開番号	WO2023/224912	(74)代理人	100127926		
(87)国際公開日	令和5年11月23日(2023.11.23)		弁理士 結田 純次		
(31)優先権主張番号	63/342,548	(74)代理人	100216105		
(32)優先日	令和4年5月16日(2022.5.16)		弁理士 守安 智		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	エリザベス・ミラー		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)		アメリカ合衆国ニューヨーク州10591. タリータウン. オールド・ソー・ミ		最終頁に続く
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 転移性去勢抵抗性前立腺癌を二重特異性抗 p s m a × 抗 C D 3 抗体を単独で、又は抗 P D - 1 抗体と組み合わせて治療する方法

(57)【要約】

本開示は、癌（例えば、前立腺癌又は転移性去勢抵抗性前立腺癌）を治療、その重症度を低減、又はその増殖を阻害するための方法を提供する。本開示の方法は、前立腺特異的膜抗原（P S M A）及び C D 3 と特異的に結合する二重特異性抗体又はその抗原結合断片を、単独で又は P r o g r a m m e d d e a t h 1（P D - 1）受容体と特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片と組み合わせて、治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P S M A 発現癌の治療を必要とする対象において P S M A 発現癌を治療する方法であって、標的腫瘍細胞上の前立腺特異的膜抗原（P S M A）に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメインと、T 細胞上のヒト C D 3 に特異的に結合する第 2 の抗原結合ドメインと、を含む二重特異性抗体を前記対象に投与することを含み、前記二重特異性抗体は、前記対象に少なくとも 0.03 mg の用量で投与される、方法。

【請求項 2】

前記 P S M A 発現癌が、前立腺癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 P S M A 発現癌が、転移性前立腺癌である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 P S M A 発現癌が、去勢抵抗性前立腺癌である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象が、転移性及び／又は去勢抵抗性前立腺癌に対して少なくとも 2 つの前治療を受けている、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、少なくとも 1 つの抗アンドロゲン療法を受けている、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗アンドロゲン療法が、アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドから選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、純粋な小細胞癌を有さない前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象が、前記二重特異性抗体を用いた治療前に、 $\geq 4 \text{ ng/ml}$ の前立腺特異的抗原（P S A）値を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象の癌が、前記二重特異性抗体を用いた治療前の 6 か月以内に進行しており、癌進行が、（a）各評価の間に ≥ 1 週間の間隔で確認された P S A レベルの上昇、（b）P S A の上昇を伴う、又は伴わない軟組織の放射線学的疾患の進行、及び／又は（c）P S A の上昇を伴う、又は伴わない骨スキャン上の 2 つ以上の骨病変の出現を伴う骨の放射線学的疾患の進行によって決定される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象が、睾丸摘出術を受けている、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が、黄体形成ホルモン放出ホルモン（L H R H）アゴニスト療法又はアンタゴニスト療法を受けており、前記二重特異性抗体を用いた治療前に $< 50 \text{ ng/ml}$ の血清テストステロンレベルを有する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、

（a）配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域（H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3）、及び

（b）配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（L C V R）内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域（L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3）を含む、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記第 1 の抗原結合ドメインが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び配列番号 7 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 の抗原結合ドメインが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C V R、及び配列番号 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 1 3 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3)、及び

(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3) を含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、請求項 1 7 又は 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む H C V R、及び配列番号 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 1 7 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3)、及び

(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3) を含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記第 2 の抗原結合ドメインが、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C V R、及び配列番号 2 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 2 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

前記二重特異性抗体が、ヒト I g G 重鎖定常領域を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記ヒト I g G 重鎖定常領域が、アイソタイプ I g G 1 である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記ヒト I g G 重鎖定常領域が、アイソタイプ I g G 4 である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記二重特異性抗体が、同じアイソタイプの野生型ヒンジと比較して、F c γ 受容体結合を減少させるキメラヒンジを含む、請求項 2 6 又は 2 7 に記載の方法。

10

【請求項 2 9】

第 1 の重鎖又は第 2 の重鎖が、両方ではないが、H 4 3 5 R (E U ナンバリング) 修飾及び Y 4 3 6 F (E U ナンバリング) 修飾を含む C H 3 ドメインを含む、請求項 2 5 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記二重特異性抗体が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 2】

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖、及び配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む共通軽鎖を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記二重特異性抗体が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む第 1 の重鎖、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む第 2 の重鎖、及び配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む共通軽鎖を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 3 5】

第 2 の治療薬又は治療レジメンを投与することを更に含む、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記第 2 の治療薬又は治療レジメンが、抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合断片を含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記抗 P D - 1 抗体又は抗原結合断片が、
(a) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) 内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2、及び H C D R 3)、及び
(b) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) 内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3) を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

40

【請求項 3 8】

前記抗 P D - 1 抗体又は抗原結合断片が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

50

前記抗 P D - 1 抗体及び抗原結合断片が、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び配列番号 28 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、請求項 37 又は 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記抗 P D - 1 抗体又は抗原結合断片が、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H C V R、及び配列番号 22 のアミノ酸配列を含む L C V R を含む、請求項 37 ～ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記抗 P D - 1 抗体及び抗原結合断片が、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗 P D - 1 抗体である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記二重特異性抗体が、前記対象に週 1 回、0.01mg ～ 1000mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記二重特異性抗体が、前記対象に週 1 回、0.03mg ～ 30mg の用量で投与される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記二重特異性抗体が、前記対象に週 1 回、3mg ～ 900mg の用量で投与される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記二重特異性抗体が、前記対象に 3 週間に 1 回 0.01mg ～ 1000mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記二重特異性抗体が、前記対象に 3 週間に 1 回 0.03mg ～ 30mg の用量で投与される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記二重特異性抗体が、前記対象に 3 週間に 1 回 3mg ～ 900mg の用量で投与される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗 P D - 1 抗体が、3 週間に 1 回、前記対象に 300mg ～ 400mg の用量で投与される、請求項 36 ～ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記抗 P D - 1 抗体が、3 週間に 1 回、前記対象に 350mg の用量で投与される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記対象が、0.03 ～ 900mg の用量での少なくとも 1 週間の前記二重特異性抗体の投与後に、病態安定、部分奏効、又は完全奏効である、請求項 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記対象が、前記二重特異性抗体の 1 用量以上の投与後に X 線撮像を受ける、請求項 1 ～ 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記 X 線撮像が、フッ素 F 18 D C F P y L P E T / C T スキャンを含む、請求項 51 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表の参照

本出願は、2023 年 5 月 15 日に作成され、38,992 バイトを含む、11050

10

20

30

40

50

W O O 1 _ _ S e q u e n c e と題された S T . 2 6 X L M 形式のコンピュータ可読配列表を参照することによって組み込む。

【 0 0 0 2 】

本発明は、前立腺特異的膜抗原（P S M A）及び C D 3 に特異的に結合する二重特異性抗体を単独で、又は p r o g r a m m e d d e a t h 1（P D - 1）受容体に特異的に結合する抗体と組み合わせて、治療有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、癌の治療方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

F O L H 1、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ I I（G C P I I）、N - アセチル - L - アスパルチル - L - グルタミン酸ペプチダーゼ I（N A A L A D a s e I）、又は N - アセチル - アスパルチルグルタミン酸（N A A G）ペプチダーゼとしても知られる前立腺特異的膜抗原（P S M A）は、葉酸ヒドロラーゼ 1（F O L H 1）遺伝子によってコードされるホモ二量体型酵素 I I 型膜貫通タンパク質である。P S M A は、悪性前立腺組織上で高度に発現される一体型の非シェード膜糖タンパク質であり、前立腺癌の細胞表面マーカーであるが、正常な組織上では限定的な発現を示す。その発現は、予後が悪く、治療選択肢が限られている去勢抵抗性前立腺癌で維持される。P S M A を標的化することによって前立腺癌を治療する方法が研究されている。例えば、イットリウム - 90 カプロマブは、P S M A の細胞内エピトープに対するモノクローナル抗体を含む放射線治療剤である。別の例では、P S M A の細胞外エピトープに対するモノクローナル抗体である J 5 9 1 は、放射線治療剤であるルテニウム - 177 J 5 9 1 の一部であり、メイタンシノイド 1（D M 1、抗微小管剤）が J 5 9 1 に結合した M L N 2 7 0 4 の一部である。これらの療法は毒性と関連している。P S M A はまた、膀胱、腎臓、胃、及び結腸直腸癌などの他の腫瘍の血管新生内にも発現する。

【 0 0 0 4 】

C D 3 は、T 細胞受容体複合体（T C R）に関連して T 細胞上に発現されるホモ二量体抗原又はヘテロ二量体抗原であり、T 細胞活性化に必要である。機能的 C D 3 は、エプシロン、ゼータ、デルタ、及びガンマの 4 つの異なる鎖のうちの 2 つの二量体会合から形成される。C D 3 二量体配置には、ガンマ / エプシロン、デルタ / エプシロン、及びゼータ / ゼータが含まれる。C D 3 に対する抗体は、T 細胞上で C D 3 をクラスター化し、それによってペプチドを搭載した M H C 分子による T C R の関与と同様の方法で T 細胞活性化を引き起こすことが示されている。したがって、抗 C D 3 抗体は、T 細胞の活性化を含む治療目的のために提案されている。更に、C D 3 及び標的抗原に結合することができる二重特異性抗体は、標的抗原を発現する組織及び細胞に対する T 細胞免疫反応を標的とすることを含む治療用途のために提案されている。

【 0 0 0 5 】

腫瘍微小環境における P r o g r a m m e d d e a t h - 1（P D - 1）受容体シグナル伝達は、腫瘍細胞が宿主免疫系による免疫監視から逃れることを可能とする重要な役割を果たす。P D - 1 シグナル伝達経路の遮断は、複数の腫瘍タイプを有する患者において臨床活性が実証されており、P D - 1 を遮断する抗体治療薬（例えば、ニボルマブ及びペムブロリズマブ）は、例えば、転移性黒色腫及び転移性扁平上皮非小細胞肺癌の治療に承認されている。最近のデータでは、高悪性度の N H L 及びホジキンリンパ腫を有する患者における P D - 1 遮断の臨床活性が実証されている（L e s o k h i n ら、2014, A b s t r a c t 291, 56th A S H A n n u a l M e e t i n g a n d E x p o s i t i o n, S a n F r a n c i s c o, C a l i f.、A n s e l l ら、2015, N . E n g l . J . M e d . 372（4）：311 - 9）。

【 0 0 0 6 】

前立腺癌は、新しい癌診断の主因であり、米国の男性において二番目に多い癌関連死の原因である。2018 年、世界中で 130 万人の前立腺癌の新規症例があり、358,989 人の死亡が推定された。アンドロゲン関連経路を遮断する治療法は、前立腺癌の治療

10

20

30

40

50

において数十年にわたり標準となっている。しかしながら、患者はアンドロゲン枯渇及び／又は外科的去勢を進行し、去勢抵抗性前立腺癌を発症する。予後は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する男性では特に不良である。現在、転移性前立腺癌は依然として不治であり、長期生存の改善は依然として高いアンメットニーズである。

【発明の概要】

【0007】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、対象におけるPSMA発現癌の少なくとも1つの症状若しくは徴候を治療するか、改善するか、又はその増殖を阻害するための方法を提供する。本開示の本態様による方法は、前立腺特異的膜抗原（PSMA）及びCD3に特異的に結合する二重特異性抗体を単独で、又はprogrammed death 1（PD-1）に特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片と組み合わせて、治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本開示のある特定の実施形態では、対象におけるPSMA発現癌の少なくとも1つの症状若しくは徴候を治療し、改善するか、又はその増殖を阻害する方法が提供される。

【0009】

本開示のある特定の実施形態では、腫瘍の増殖を遅延させる方法又は腫瘍再発を防ぐ方法が提供される。本開示の本態様及び他の態様による方法は、治療有効量の1用量以上の二重特異性抗PSMA×抗CD3抗体を単独で、又は治療有効量の1用量以上の抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片と組み合わせて、それを必要とする対象を順次投与することを含む。

20

【0010】

一態様において、本開示は、それを必要とする対象においてPSMA発現癌を治療する方法であって、標的腫瘍細胞上の前立腺特異的膜抗原（PSMA）と特異的に結合する第1の抗原結合ドメインと、T細胞上のヒトCD3と特異的に結合する第2の抗原結合ドメインとを含む二重特異性抗体を対象に投与することを含み、二重特異性抗体は、少なくとも0.03mgの用量で対象に投与される、方法を提供する。

【0011】

一部の実施形態では、PSMA発現癌は、前立腺癌である。一部の事例では、PSMA発現癌は転移性前立腺癌である。一部の事例では、PSMA発現癌は去勢抵抗性前立腺癌である。

30

【0012】

一部の実施形態では、対象は、転移性及び／又は去勢抵抗性前立腺癌に対して少なくとも2つの前治療を受けている。一部の事例では、対象は、少なくとも1つの抗アンドロゲン療法を受けている。一部の実施形態では、抗アンドロゲン療法は、アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドから選択される。

【0013】

一部の実施形態では、対象は、純粋な小細胞癌を有さない前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌を有する。

40

【0014】

一部の実施形態では、対象は、二重特異性抗体を用いた治療前に、前立腺特異的抗原（PSA）値が $\geq 4 \text{ ng/ml}$ の転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する。一部の事例では、対象の癌は、二重特異性抗体を用いた治療前の6か月以内に進行しており、癌進行は、（a）各評価の間に ≥ 1 週間の間隔で確認されたPSAレベルの上昇、（b）PSAの上昇を伴う、又は伴わない軟組織の放射線学的疾患の進行、及び／又は（c）PSAの上昇を伴う、又は伴わない骨スキャン上の2つ以上の骨病変の出現を伴う骨の放射線学的疾患の進行によって決定される。

【0015】

一部の実施形態では、対象は、睾丸摘出術を受けたことがある。一部の実施形態では、

50

対象は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト療法又はアンタゴニスト療法を受けており、二重特異性抗体を用いた治療前に $<50\text{ ng/ml}$ の血清テストステロンレベルを有する。

【0016】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体の第1の抗原結合ドメインは、（a）配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）と、（b）配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）と、を含む。一部の事例では、第1の抗原結合ドメインは、配列番号5のアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号6のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号7のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む。一部の事例では、第1の抗原結合ドメインは、配列番号8のアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む。一部の実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、配列番号1のアミノ酸配列を含むHCVR、及び配列番号2のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

10

【0017】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体の第2の抗原結合ドメインは、（a）配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）と、（b）配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）と、を含む。一部の事例では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号14のアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号15のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号16のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む。一部の事例では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号8のアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む。一部の実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号4のアミノ酸配列を含むHCVR、及び配列番号2のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

20

【0018】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体の第2の抗原結合ドメインは、（a）配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）と、（b）配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）とを含む。一部の事例では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号11のアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号12のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号13のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む。一部の事例では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号8のアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号9のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む。一部の実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号3のアミノ酸配列を含むHCVR、及び配列番号2のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

30

40

【0019】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、ヒトIgG重鎖定常領域を含んでいてもよい。一部の事例では、ヒトIgG重鎖定常領域は、アイソタイプIgG1のものである。一部の事例では、ヒトIgG重鎖定常領域は、アイソタイプIgG4のものである。

【0020】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、同じアイソタイプの野生型ヒンジと比較してFcγ受容体結合を低下させるキメラヒン

50

ジを含んでいてもよい。

【0021】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体の第1の重鎖又は二重特異性抗体の第2の重鎖（両方ではない）は、H435R（EUNアンバリング）改変体及びY436F（EUNアンバリング）改変体を含むCH3ドメインを含み得る。

【0022】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を含む第1の重鎖を含む。

【0023】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて（配列が相互に排他的である場合を除く）、二重特異性抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を含む第2の重鎖を含む。

【0024】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて（配列が相互に排他的である場合を除く）、二重特異性抗体は、配列番号19のアミノ酸配列を含む第2の重鎖を含む。

【0025】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0026】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて（配列が相互に排他的である場合を除く）、二重特異性抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、配列番号20のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、及び配列番号18のアミノ酸配列を含む共通軽鎖を含む。

【0027】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて（配列が相互に排他的である場合を除く）、二重特異性抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を含む第1の重鎖、配列番号19のアミノ酸配列を含む第2の重鎖、及び配列番号18のアミノ酸配列を含む共通軽鎖を含む。

【0028】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、本方法は、第2の治療薬を投与すること又は治療レジメンをさらに含み得る。一部の実施形態では、第2の治療薬又は治療レジメンは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0029】

一部の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、（a）配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）内に含まれる、三つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）と、（b）配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）内に含まれる、三つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）と、を含む。一部の事例では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、配列番号23のアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号24のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び配列番号25のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む。一部の事例では、抗PD-1抗体及び抗原結合断片は、配列番号26のアミノ酸配列を含むLCDR1、配列番号27のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び配列番号28のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、配列番号21のアミノ酸配列を含むHCVR、及び配列番号22のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体及び抗原結合断片は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖と、を含む抗PD-1抗体である。

【0030】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、対象に、週1回、0.01mg～1000mgの用量で投与されてもよい。一部の事例では、二重特異性抗体は、0.03mg～30mgの用量で、週1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、3mg～900mgの用量で、週1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、30mg～900mgの用量で、週1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、300mg～900mgの用量で、週1回、対象に投与される。

【0031】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、二重特異性抗体は、0.01mg～1000mgの用量で、3週間に1回、対象に投与されてもよい。一部の事例では、二重特異性抗体は、0.03mg～30mgの用量で、3週間に1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、3mg～900mgの用量で、3週間に1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、30mg～900mgの用量で、3週間に1回、対象に投与される。一部の事例では、二重特異性抗体は、300mg～900mgの用量で、3週間に1回、対象に投与される。

【0032】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、抗PD-1抗体は、3週間に1回、300～400mgの用量で対象に投与され得る。一部の事例では、抗PD-1抗体は、3週間に1回、350mgの用量で対象に投与される。

【0033】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、対象は、0.03mg～900mgの用量で二重特異性抗体を少なくとも1週間投与した後に、病態安定、部分奏効、又は完全奏効を示す。

【0034】

上記又は本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかにおいて、対象は、二重特異性抗体の1用量以上の投与の前及び／又は後に、X線撮像を受けてもよい。一部の事例では、X線撮像は、フッ素F18 DCFPyL PET／CTスキャンを含む。

【0035】

本開示はまた、上記又は本明細書に考察される方法の実施形態のいずれかに記載されるPSMA発現癌を治療するための医薬品の製造における二重特異性抗体及び／又は抗PD-1抗体の使用を包含する。本開示はまた、上記又は本明細書で考察される方法の実施形態のいずれかで使用するための二重特異性抗体及び／又は抗PD-1抗体を包含する。本開示はまた、上記又は本明細書で考察される方法の実施形態のいずれかで使用するための二重特異性抗体及び／又は抗PD-1抗体を含む医薬組成物を包含する。

【0036】

様々な実施形態では、上記又は本明細書で考察される実施形態の特徴又は構成要素のうちのいずれかが、組み合わせられてもよく、そのような組み合わせは、本開示の範囲内に包含される。上記又は本明細書で考察される任意の具体的な値は、範囲の上限及び下限を表す値を有する範囲を列挙するように、上記又は本明細書で考察される別の関連する値と組み合わせられてもよく、そのような範囲は、本開示の範囲内に包含される。

【0037】

本発明の他の実施形態は、続く詳細な説明を検討すれば明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1は、実施例6で考察したモジュール1（QW投与）の患者レベルの試験スキームの実施形態を図示する。

【図2】図2は、実施例6で考察したモジュール1（Q3W投与）の患者レベルの試験スキームの実施形態を図示する。

【図3】図3は、実施例6で考察したモジュール2の患者レベルの試験スキームの実施形態を図示する。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明を記載する前に、記載される特定の方法及び実験条件が変化し得るため、本発明は、そのような方法及び条件に限定されないことを理解されたい。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって制限されるものとなることから、本明細書に使用される用語は、特定の実施形態のみを記載する目的で使用されており、制限することを意図しないことも理解されるべきである。実施形態の任意の実施形態又は特徴は、互いに組み合わせることができ、こうした組み合わせは、本発明の範囲内に明示的に包含される。上記又は本明細書で考察される任意の具体的な値は、範囲の上限及び下限を表す値を有する範囲を列挙するように、上記又は本明細書で考察される別の関連する値と組み合わせられてもよく、そのような範囲は、本開示の範囲内に包含される。

10

【0040】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の列挙される数値又は値の範囲に関して使用される場合、当該値が、列挙される値から1%以下変動し得ることを意味する。例えば、本明細書で使用される場合、「約100」という表現には、99及び101、ならびにその間の全ての値（例えば、99.1、99.2、99.3、99.4など）が含まれる。

【0041】

本明細書に記載されるものと同様又は同等である任意の方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、例示的な方法及び材料をここで記載する。本明細書で言及される全ての特許、出願、及び非特許刊行物は、参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる。

20

【0042】

癌を治療又は癌の増殖を阻害するための方法

本開示は、対象において、少なくとも1つの症状もしくは適応症の重篤度を処置、改善もしくは軽減するか、又は癌（例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌）の増殖を阻害するための方法を含む。本開示の本態様による方法は、治療有効量のPSMA及びCD3に対する二重特異性抗体を単独で、又はPD-1に特異的に結合する抗体もしくはその抗原結合断片の治療有効量と組み合わせ、それを必要とする対象に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」などという用語は、症状を緩和すること、症状の原因を一時的若しくは永続的のいずれかで排除すること、腫瘍の増殖を遅らせるか若しくは阻害すること、腫瘍細胞量若しくは腫瘍量を低減させること、腫瘍退縮を促進すること、腫瘍の縮小、壊死及び／又は消失を引き起こすこと、腫瘍の再発を防ぐこと、及び／又は対象の生存期間を延ばすことを意味する。

30

本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」という表現は、癌の1つ以上の症状又は徴候を示すヒト又は非ヒト哺乳動物、及び／又は前立腺癌（例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌）を含む癌と診断され、その治療を必要とするヒト又は非ヒト哺乳動物を意味する。多くの実施形態では、「対象」という用語は、用語「患者」と互換的に使用されてもよい。例えば、ヒト対象は、原発性腫瘍又は転移性腫瘍を有し、及び／若しくは、リンパ節の肥大、腹部膨満、原因不明の疼痛、原因不明の体重減少、発熱、寝汗、持続性疲労、食欲不振、及び／又は脾臓肥大を含むが、これらに限定されない1つ以上の症状又は徴候を有すると診断され得る。この表現には、原発性腫瘍又は定着性前立腺癌を有する対象が含まれる。具体的な実施形態では、この表現は、前立腺癌又はPSMAを発現する別の腫瘍を有し、かつそれらの治療を必要とするヒト対象を含む。他の具体的な実施形態では、この表現は、PSMA+腫瘍（例えば、フローサイトメトリーによって決定されるPSMA発現を有する腫瘍）を有する対象を含む。特定の実施形態において、「それを必要とする対象」という表現は、先行療法（例えば、抗アンドロゲン療法を含む従来の抗癌剤による治療）に対して耐性であるか、不応性であるか、又は十分に制御されていない前立腺癌を有する患者を含む。例えば、この表現は、化学療法、又は抗アンドロゲン療法、例

40

50

例えば、アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、もしくはダロルタミドで治療された対象を含む。この表現はまた、例えば、毒性副作用のために、従来の抗癌療法が推奨できない前立腺癌を有する対象も含む。例えば、この表現は、毒性副作用を伴う、1サイクル以上の化学療法又は他の癌に対する治療を受けた患者を含む。ある特定の実施形態では、「それを必要とする対象」という表現には、治療を受けたが、その後再発したか、又は転移した前立腺癌を有する患者が含まれる。例えば、1つ以上の抗癌剤を用いた治療を受けて腫瘍が退縮した可能性があるが、その後、1つ以上の抗癌剤に抵抗性の癌（例えば、去勢抵抗性前立腺癌）を再発した前立腺癌を有する患者は、本開示の方法で治療される。

【0043】

特定の実施形態では、本開示の方法は、純粋な小細胞癌を有さない前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌を有する患者を治療するために使用され得る。特定の実施形態では、本開示の方法を使用して、転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する患者を、二重特異性抗体を用いた治療前に、 $\geq 4 \text{ ng/ml}$ （例えば、 4 ng/ml 、 4.5 ng/ml 、 5 ng/ml 、 5.5 ng/ml 、 6 ng/ml 、 6.5 ng/ml 、 7 ng/ml 、 7.5 ng/ml 、 8 ng/ml 、 8.5 ng/ml 、 9 ng/ml 、 9.5 ng/ml 、又は 10 ng/ml 以上）の前立腺特異的抗原（PSA）値で治療してもよい。特定の実施形態では、本開示の方法は、ある期間内に進行した前立腺癌を有する患者を治療するために（例えば、1か月 2か月 3か月 4か月 5か月 6か月 7か月 8か月 9か月 又はそれ以上）期間で二重特異性抗体を用いた治療前に使用され得、癌進行が、例えば（a） ≥ 1 週間の間隔（例えば、1週間、2週間、3週間、4週間以上）が各評価の間にあり、（b）PSAの上昇を伴う、又は伴わない、軟組織の放射線学的疾患進行、及び／又は（c）PSAの上昇を伴う、又は伴わない、骨スキャン上の2つ以上の骨病変の出現を伴う骨の放射線学的疾患の進行によって決定される。特定の実施形態では、本開示の方法は、睾丸摘出術を受けた患者を治療するために使用され得る。特定の実施形態では、本開示の方法は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト療法又はアンタゴニスト療法を有するか、又は黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト療法を受けている患者を治療するために使用され得、二重特異性抗体を用いた治療前に、 $< 50 \text{ ng/ml}$ （例えば、 $1 \text{ ng/ml} \sim 49 \text{ ng/ml}$ 、約 45 ng/ml 、約 40 ng/ml 、約 35 ng/ml 、約 30 ng/ml 、約 25 ng/ml 、約 20 ng/ml 、約 15 ng/ml 、約 10 ng/ml 、又は約 5 ng/ml ）の血清テストステロンレベルを有する。

【0044】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、前立腺癌を有する対象で使用される。「腫瘍」、「癌」及び「悪性腫瘍」という用語は、本明細書では互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「前立腺癌」という用語は、前立腺を起源とする転移性腫瘍を含む前立腺の腫瘍を指す。

【0045】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、腫瘍の増殖を治療するか、遅延させるか、又は阻害する方法を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、腫瘍退縮を促進する方法を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、腫瘍細胞量を低減するか、又は腫瘍量を低減させる方法を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、腫瘍の再発を予防する方法を含む。本開示の本態様による方法は、治療有効量の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含み、各抗体は、例えば、特定の治療投与レジメンの一部として、複数回投与で対象に投与される。例えば、治療投与レジメンは、1用量以上の抗PSMA×CD3抗体を、およそ1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回又はそれより少ない頻度で対象に投与することを含んでもよい。特定の実施形態では、抗PSMA×抗CD3抗体は、週1回投与される。特定の実施形態では、抗PSMA×抗CD3抗体は、3週間に1回投与される。ある特定の実施形態では

、1用量以上の抗PD-1抗体は、治療有効量の1用量以上の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体と組み合わせて投与され、1用量以上の抗PD-1抗体は、対象に、1日に約1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、1ヶ月に1回、6週間に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回以下の頻度で投与される。特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、対象に3週間に1回投与される。

【0046】

ある特定の実施形態では、抗PSMA／抗CD3抗体の各用量は、所与の投与期間内に、2回以上に分割、例えば、2～5回に分割（「分割用量」）して投与される。抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体は、抗体の投与に応答して誘導されるサイトカイン「スパイク」を低減又は除去するために、分割用量で投与され得る。サイトカインスパイクは、サイトカイン放出症候群（「サイトカインストーム」）及び注入関連反応の臨床症状を指す。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、1用量以上の抗PD-1抗体を、1用量以上の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含み、二重特異性抗体の用量は、所与の投与期間内に、分割用量として、又は2回以上に分け、例えば、2回、3回、4回、又は5回に分割して投与される。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体の用量は、2部分以上に分割され、各部分は、他の部分と等しい量の抗体を含む。ある特定の実施形態では、ある用量の二重特異性抗体が、2部分以上に分割されて投与され、その部分は、例えば、第1の部分よりも多いか、又は少ないなど等しくない量の抗体を含む。

10

20

【0047】

ある特定の実施形態では、本開示は、抹消器官への腫瘍転移又は腫瘍浸潤を阻害するか、遅延させるか、又は停止させる方法を含む。この態様によれば、方法は、治療有効量の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を、単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせてそれを必要とする対象に投与することを含む。

【0048】

特定の実施形態では、本開示は、抗腫瘍有効性を増加させるか、又は腫瘍阻害を増加させる方法を提供する。本開示の本態様によれば、方法は、前立腺癌を有する対象に、治療有効量の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を投与する前に、治療有効量の抗PD-1抗体を投与することを含み、この場合、抗PD-1抗体が、二重特異性抗体の約1日前、1日より前、2日より前、3日より前、4日より前、5日より前、6日より前、7日より前、又は8日より前に投与することができる。ある特定の実施形態では、方法は、二重特異性抗体を単独で投与された対象と比較して、例えば、約20%、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超又は80%超の、腫瘍阻害の増加を提供する。

30

【0049】

ある特定の実施形態では、本開示の方法を使用して、MRD陽性疾患を有する患者が処置される。微小残存病変（MRD）は、治療中又は治療後の患者に残存する少数の癌細胞を指し、患者は、疾患の症状又は兆候を示す場合も示さない場合もある。このような残存癌細胞は、除去されない場合、疾患の再発につながることが多い。本開示は、MRD検査時に患者における残存癌細胞を阻害する、及び／又は除去する方法を含む。MRDは、当該技術分野において公知の方法（例えば、MRDフローサイトメトリー）に従ってアッセイすることができる。本開示の本態様による方法は、二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

【0050】

特定の実施形態によれば、本開示の方法は、治療有効量の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を単独で、又は抗PD-1抗体及び任意選択で第3の治療薬と組み合わせて対象に投与することを含む。第3の治療薬は、例えば、放射線、化学療法、手術、がんワクチン、オンコリティックウイルス、PD-L1阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体）、LA

50

G3阻害剤（例えば、抗LAG3抗体）、CTLA-4阻害剤（例えば、抗CTLA-4抗体）、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、インドールアミン-2-3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、血管内皮増殖因子（VEGF）拮抗剤、Ang2阻害剤、トランスフォーミング増殖因子β（TGF-β）阻害剤、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、細胞毒素、化学療法剤、IL-6R阻害剤、IL-4R阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-21、IL-15などのサイトカイン、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症剤などの抗炎症剤、抗酸化剤などの栄養補助食品からなる群から選択される薬剤であり得る。ある特定の実施形態では、抗体は、化学療法剤、放射線及び手術を含む療法と組み合わせて投与されてもよい。本明細書で使用される場合、語句「と組み合わせて」は、抗体が、第3の治療薬の投与と同時に、投与直前、又は投与直後に対象に投与されることを意味する。ある特定の実施形態では、抗体及び第3の治療薬は、別個の製剤として投与される。

10

【0051】

本明細書で考察される様々な実施形態のいずれかでは、本開示の方法は、ステロイド（例えば、デキサメタゾン又は同等のステロイド）、又は抗IL-6受容体抗体の投与をさらに含み得る。一部の事例では、抗IL-6受容体抗体は、トシリズマブ又はサリルマブである。一部の事例では、ステロイド（例えば、デキサメタゾン）は、1mg～20mg（例えば、5mg～10mg）のIV又はPOの用量で投与されてもよい。一部の事例では、これらの薬剤は、二重特異性抗体（例えば、REGN4336）の投与前に、前投薬として投与され得る。

20

【0052】

特定の実施形態において、本開示の方法は、治療有効量の二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む。二重特異性抗体又はその組み合わせが投与される場合、抗体の投与は腫瘍増殖の阻害を増大させる。ある特定の実施形態では、腫瘍増殖は、未治療の対象又はいずれかの抗体をそれぞれ単剤療法として投与された対象と比較して、少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%又は約80%阻害される。特定の実施形態において、二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、腫瘍退縮、腫瘍縮小及び／又は消失を向上させる。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、腫瘍増殖及び発達の遅延を導き、例えば、腫瘍増殖は、未治療の対象又はいずれかの抗体をそれぞれ単剤療法として治療を受けた対象と比較して、約3日、3日を超えて、約7日、7日を超えて、15日を超えて、1ヶ月を超えて、3ヶ月を超えて、6ヶ月を超えて、1年を超えて、2年を超えて、又は3年を超えて遅延され得る。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、腫瘍の再発を防止し、かつ／又は対象の生存期間を増加させ、例えば、未治療の対象又はいずれかの抗体を単剤療法としてそれぞれ投与された対象に対し、15日を超えて、1ヶ月を超えて、3ヶ月を超えて、6ヶ月を超えて、12ヶ月を超えて、18ヶ月を超えて、24ヶ月を超えて、36ヶ月を超えて、又は48ヶ月を超えて、生存の持続時間を増加させる。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、無増悪生存期間又は全生存期間を増加させる。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、対象における応答及び応答の持続時間を、例えば、未治療の対象又はいずれかの抗体を、それぞれ単剤療法として受けた対象より、2%超、3%超、4%超、5%超、6%超、7%超、8%超、9%超、10%超、20%超、30%超、40%超又は50%超増加させる。特定の実施形態において、前立腺癌を有する対象への二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、腫瘍細胞のすべての証拠の完全な消失（「完全奏効」）をもたらす。特定の実施形態において、前立腺癌を有する対象への二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、腫瘍細胞又は腫瘍サイズの少なくとも30%以上の減少をもたらす（「部分奏効」）。特定の実施形態において、前立腺癌を有する対象への二重特異性抗体又はその組み合わせの投与は、新たな測定可能な病変を含む腫瘍細胞／病変の完全又は部分的な消失

30

40

50

をもたらす。腫瘍低減は、当技術分野で公知の方法、例えば、X線、陽電子放出断層撮影（PET）、コンピュータ断層撮影（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）、細胞学、組織学、又は分子遺伝子解析のうちのいずれかによって測定することができる。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体と抗PD-1抗体の投与は、単独で投与された場合の2つの薬剤の併用効果を上回る相乗的抗腫瘍効果をもたらす。

【0053】

特定の事例では、療法に対する対象の応答は、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、病態進行（PD）、又は病態安定（SD）として分類される。CRは、すべての標的病変の消失、及び任意の病理学的リンパ節（標的であっても非標的であっても）の短軸の $< 10\text{ mm}$ （ $< 1\text{ cm}$ ）への減少として定義される。PRは、ベースラインの直径の合計を基準として、標的病変の直径の合計の少なくとも30%の減少として定義される。PDは、試験上の最小の合計（ベースラインの合計が試験上の最小である場合、それを含む）を基準として、標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増加として定義される。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5 mm（0.5 cm）の絶対的増加も示さなければならない。（注：1つ以上の新しい病変の出現も進行とみなされる）。SDは、試験上の最小の直径合計を基準として、PRに適格となるのに十分な収縮及びPDに適格となるのに十分な増加もないものと定義される。

【0054】

特定の場合では、免疫ベースの療法応答基準を使用して応答を評価し得る。免疫ベースの療法応答基準は、未確認の病態進行スキンの直後のスキンで発生しなければならないため、病態進行を確認するのがわずかに困難であるという点で、RECIST（バージョン1.1）とは異なる。この差異は、免疫療法が、新たな病変の発症まで及びその発症を含む炎症に基づいて疑似進行を引き起こす可能性があることの理解に基づく。したがって、少なくとも4週間の間隔を空けて2回のスキンは、疾患が確定した病態進行に対して進行していることに同意しなければならない。標的病変及び非標的病変の評価に使用される基準は、以下で考察される。

【0055】

標的病変の評価

免疫完全奏功（iCR）：すべての標的病変の消失。任意の病理学的リンパ節（標的であっても非標的であっても）は、短軸を $< 10\text{ mm}$ （ $< 1\text{ cm}$ ）に減少させなければならない

免疫部分奏効（iPR）：ベースラインの直径の合計を基準として、標的病変の直径の合計の少なくとも30%減少していること

免疫未確定病態進行（iUPD）：前回の撮影以降に新たに発生した標的病変の直径の合計が、検査上の最小の合計（検査上の最小の合計であればベースラインの合計も含む）を基準として少なくとも20%増加すること。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5 mm（0.5 cm）の絶対的増加も示さなければならない

免疫確認病態進行（iCPD）：iUPD後の次の画像評価（4～8週間後）が、iUPDからの標的疾患の合計又は測定値のさらなる増加を確認し、少なくとも5 mmの増加を伴う場合、標的病変カテゴリーにおいて進行が確認される。

免疫病態安定（iSD）：試験上の最小和径を基準とし、新たな病変の測定値を含め、iPRに適格な十分な収縮も、iUPD又はiCPDに適格な十分な増加もない

【0056】

非標的病変の評価

免疫完全奏功（iCR）：すべての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節は、非病理学的サイズ（ $< 10\text{ mm}$ [$< 1\text{ cm}$]短軸）でなければならない。腫瘍マーカーが最初は正常上限を上回る場合、完全な臨床応答として患者を考慮するために正規化しなければならない

非iCR／非iUPD又は-iCPD：1つ以上の非標的病変（複数可）の持続性及び／又は正常限界を超える腫瘍マーカーレベルの維持

免疫未確定病態進行 (iUPD) : 直前のスキャンで iUPD を伴わない既存の非標的病変の明確な進行。明確な進行は、通常、標的病変の状態を悪化させるべきではない。これは、単一病変の増加ではなく、全体的な疾患状態の変化を表すものでなければならない。免疫確認病態進行 (iCPD) : 直前のスキャンで iUPD を伴う既存の非標的病変の明確な進行。iUPD の 4 ~ 8 週間後に行われた後続の撮像が、iUPD からのさらなる増加を示す場合に、非標的病変カテゴリーにおける病態進行が確認される。明確な進行は、通常、標的病変の状態を悪化させるべきではない。これは、単一病変の増加ではなく、全体的な疾患状態の変化を表すものでなければならない。

【0057】

特定の事例では、撮像を使用して、(単独で、又はPSAレベルの評価と組み合わせて) 治療に対する対象の応答を評価してもよい。PSMA PET/CTは、前立腺癌患者におけるPSMA発現及び腫瘍量の両方の感度尺度を提供することが示されてきた。腫瘍病変検出のための現在の従来の撮像モダリティよりも感度及び特異性が改善されたPSMA PET/CTは、腫瘍応答評価及び治療戦略の有効性を改善することが示されている。

【0058】

フッ素F18 DCFPyL (18F-DCFPyL) は、高親和性でPSMAの細胞外ドメインに結合する放射性標識された小分子である。酵素阻害アッセイからのデータは、DCFPyLが、1.1 nM. 18F-DCFPyLのKiでPSMA発現LNCaP細胞に競合的に結合することを示し、複数の第1~3相試験で試験され、前立腺癌患者において忍容性良好であることが見出された。18F-DCFPyLは、2021年5月26日に、最初の決定的療法の候補であり、血清前立腺特異的抗原 (PSA) レベルの上昇に基づいて再発が疑われる、転移が疑われる前立腺癌を有する男性におけるPSMA陽性病変のPETスキャンについてFDAによって承認された。

【0059】

18F-DCFPyL注射の投与後、生体内分布及び最適な撮像時点を決定した。試験で使用された放射線量は、PETの診断放射性トレーサーの限界内であった。18F-DCFPyLの生理学的蓄積は、PSMA発現器官の分布に対応することが見出された。原発性腫瘍及び転移性病変における蓄積は非常に高く、18F-DCFPyL注射を使用して、残存腫瘍並びに高い感受性及び特異性を有する局所的又は遠隔転移を検出することができることを示唆している。まとめると、これらの所見は、mCRPC患者におけるREGN4336単独及びセミプリマブとの組み合わせの全身腫瘍量及び抗腫瘍活性を評価するための18F-DCFPyL PSMA PET/CTの使用を強く支持する。

【0060】

IV注射当たり約9±1 mCiの意図用量での18F-DCFPyLは、全体的に実行可能かつ安全である。18F-DCFPyL PET/CTスキャンからの放射線量は、約7.4 mSvである。比較すると、胸部、腹部、及び骨盤の典型的なCTスキャン用量は、約25 mSvと推定され、1回の骨スキャンは、約4.4 mSvであり、米国における年間天然バックグラウンド放射線用量は、約3.1 mSvである。1年以内に最大3回の18F-DCFPyL PET/CTスキャンのプロトコールは、およそ用量約22.2 mSvをもたらし、これは、1年間に成人研究患者 (21CRF361.1) に対して推奨される最大許容用量50 mSvの約45%である。4回PSMA PETスキャンを受ける可能性がある患者 (予定通り3回+予定外1回) については、それらのスキャンからの総放射線量は、成人研究患者の推奨される最大許容年間用量の約59%である約29.6 mSvとなる。放射線曝露を含む18F-DCFPyLのリスクは、PET撮像インフォームドコンセントフォームの患者に対して開示される。

【0061】

任意のフルオロデオキシグルコース (FDG) PET/CTを使用して、患者における代謝活性腫瘍量を評価してもよい。PSMA発現腫瘍及び非発現腫瘍は、前立腺癌患者におけるFDG PET/CTによって検出されている。相補的FDG及びPSMA PET/CTデータは、療法 (例えば、REGN4336) に対する腫瘍応答に関する洞察を提

10

20

30

40

50

供することが予想される。

【0062】

抗PD-1抗体及びその抗原結合断片

本開示の特定の例示的な実施形態によれば、方法は、治療有効量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語には、4つのポリペプチド鎖、ジスルフィド結合によって相互接続した2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖を含む免疫グロブリン分子、並びにその多量体(例えば、IgM)が含まれる。通常の抗体において、各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書ではHCVR又はVHと省略される)、及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、三つのドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書ではLCVR又はVLと省略される)、及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン(CL1)を含む。VH領域及びVL領域は、フレームワーク領域(FR)と称される比較的保存された領域が間に配された、相補性決定領域(CDR)と称される超可変領域に更に細分することができる。各VH及びVLは、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端まで配列された三つのCDR及び四つのFRから構成される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本開示の異なる実施形態では、抗PD-1抗体(又はその抗原結合部分)のFRは、ヒト生殖系列配列と同一であってもよく、又は自然にもしくは人為的に修飾されていてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は、2つ以上のCDRの並列分析に基づいて定義され得る。

10

【0063】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、完全抗体分子の抗原結合断片も含む。本明細書で使用される場合、抗体の「抗原結合部分」、抗体の「抗原結合断片」などという用語は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する、任意の天然に存在する、酵素的に得ることができる、合成の、又は遺伝子操作されたポリペプチド又は糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合断片は、例えば、抗体可変領域及び任意選択的に定常ドメインをコードするDNAの操作及び発現を伴う、タンパク質消化又は組換え遺伝子工学技術などの、あらゆる好適な標準的方法を使用する、完全抗体分子に由来してもよい。そのようなDNAは既知であり、かつ／又は例えば、市販の供給源、DNAライブラリ(例えば、ファージ抗体ライブラリを含む)から容易に入手可能であるか、若しくは合成することができる。DNAを配列決定し、化学的に又は分子生物学技法を使用することによって操作して、例えば、1つ以上の可変ドメイン及び／若しくは定常ドメインを好適な構成に配置するか、又はコドンを導入する、システイン残基を作成する、アミノ酸を改変、付加、若しくは欠失させるなどが可能である。

20

30

【0064】

抗原結合断片の非限定例としては、(i) Fabフラグメント、(ii) F(ab')₂フラグメント、(iii) Fdフラグメント、(iv) Fvフラグメント、(v) 1本鎖Fv(scFv)分子、(vi) dAbフラグメント、及び(vii) 抗体の超可変領域(例えば、CDR3ペプチドなどの単離された相補性決定領域(CDR))を模倣するアミノ酸残基、又は拘束FR3-CDR3-FR4ペプチドからなる最小認識単位が挙げられる。ドメイン特異的抗体、単ドメイン抗体、ドメイン欠失した抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、ナノボディ(例えば、1個ナノボディ、2個ナノボディなど)、小モジュラー免疫薬(SMIP)、及びサメ可変IgNARDドメインなどの他の操作された分子もまた、本明細書で使用される場合、「抗原結合断片」という表現に包含される。

40

【0065】

抗体の抗原結合断片は、典型的に、少なくとも1つの可変ドメインを含む。可変ドメインは、任意の大きさ又はアミノ酸組成であってもよく、一般的には、1つ以上のフレームワーク配列に隣接するか、又はインフレームである、少なくとも1つのCDRを含むものとなる。VLドメインと結合したVHドメインを有する抗原結合断片において、VHドメイン及びVLドメインは、任意の好適な配置で互いに対して配置されうる。例えば、可変

50

領域は二量体であり、 $VH-VH$ 、 $VH-VL$ 又は $VL-VL$ 二量体を含み得る。あるいは、抗体の抗原結合断片は、単量体の VH 又は VL ドメインを含有してもよい。

【0066】

ある特定の実施形態では、抗体の抗原結合断片は、少なくとも1つの定常ドメインに共有結合された少なくとも1つの可変ドメインを含み得る。本開示の抗体の抗原結合断片内で見出され得る可変ドメイン及び定常ドメインの非限定的な例示的な構成としては、(i) $VH-CH1$ 、(ii) $VH-CH2$ 、(iii) $VH-CH3$ 、(iv) $VH-CH1-CH2$ 、(v) $VH-CH1-CH2-CH3$ 、(vi) $VH-CH2-CH3$ 、(vii) $VH-CL$ 、(viii) $VL-CH1$ 、(ix) $VL-CH2$ 、(x) $VL-CH3$ 、(xi) $VL-CH1-CH2$ 、(xii) $VL-CH1-CH2-CH3$ 、(xiii) $VL-CH2-CH3$ 、及び(xiv) $VL-CL$ が挙げられる。上で列挙されたいずれかの例示的な構成を含む、可変ドメイン及び定常ドメインのいずれかの構成において、可変ドメイン及び定常ドメインは、互いに直接的に連結されていてもよいし、完全若しくは部分的なヒンジ又はリンカー領域により連結されていてもよい。ヒンジ領域は、単一ポリペプチド分子における隣接する可変ドメイン及び／又は定常ドメイン間の可動性又は半可動性連結をもたらす、少なくとも2個（例えば、5、10、15、20、40、60個又はそれ以上）のアミノ酸から構成されてもよい。更に、本開示の抗体の抗原結合断片は、互いの、及び／又は1つ以上の単量体 VH 若しくは VL ドメインとの（例えば、ジスルフィド結合による）非共有会合で、上に列挙される可変ドメイン構成及び定常ドメイン構成のいずれかのホモ二量体又はヘテロ二量体（又は他の多量体）を含み得る。

10

20

【0067】

本明細書で使用される場合の「抗体」という用語はまた、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体を含む。

【0068】

多重特異性抗体又は抗体の抗原結合断片は、典型的に、少なくとも2つの異なる可変ドメインを含み、各可変ドメインは、別個の抗原、又は同じ抗原上の異なるエピトープに特異的に結合することが可能である。任意の多重特異性抗体フォーマットは、当該技術分野で利用可能な常套的技法を使用して、本開示の抗体又は抗体の抗原結合断片に関連した使用のために適合され得る。例えば、本開示は、免疫グロブリンの一方のアームが、 $PD-1$ 又はその断片に特異的であり、免疫グロブリンの他方のアームが、第2の治療標的に特異的であるか、又は治療部分にコンジュゲートされている、二重特異性抗体の使用を含む方法を含む。本開示に関して使用することのできる例示的な二重特異性形式としては、非限定的に、例えば、 $scFv$ ベース又はダイアボディ二重特異性形式、 $IgG-scFv$ 融合体、二重可変ドメイン(DVD)- Ig 、クアドロマ($Quadroma$)、ノブ・イントゥ・ホール、共通軽鎖（例えば、ノブ・イントゥ・ホールを有する共通軽鎖など）、 $CrossMab$ 、 $CrossFab$ 、($SEED$)ボディ、ロインジッパー、デュオボディ($Duobody$)、 $IgG1/IgG2$ 、二重作用 $Fab(DAF)-IgG$ 、及び $Mab.sup.2$ 二重特異性形式（例えば、 $Kleinら, 2012, mAbs 4:6, 1\sim 11$ 、及びそこで引用される参考文献を、前述の形式の考察のために参照）が挙げられる。二重特異性抗体はまた、ペプチド／核酸コンジュゲーションを用いて構築することもでき、例えば、直交型化学反応性を有する非天然アミノ酸を用いて、部位特異的抗体-オリゴヌクレオチドコンジュゲートを生成し、次いでこれを規定の組成、結合価及び幾何学的配置を有する多量体性複合体へと自己組織化させる。（例えば、 $Kazaneら, J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]$ を参照されたい）。

30

40

【0069】

本開示の方法で使用される抗体は、ヒト抗体であってもよい。本明細書で使用される場合の「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域及び定常領域を有する抗体を含むことを意図している。それにもかかわらず、本開示のヒト抗体は、例えば CDR において、特に $CDR3$ において、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に

50

よってコードされないアミノ酸残基を含み得る（例えば、インビトロでの無作為若しくは部位特異的な突然変異誘発により、又はインビボでの体細胞変異により変異が導入される）。しかしながら、本明細書で使用される場合の「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳類種の生殖系列由来のCDR配列がヒトフレームワーク配列上に移植されている、抗体を含むことを意図していない。

【0070】

本開示の方法において用いられる抗体は、組換えヒト抗体であってもよい。本明細書で使用される場合の「組換えヒト抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作成、又は単離される全てのヒト抗体、例えば、宿主細胞に形質導入された組換え発現ベクター（以下、詳述する）を使用して発現される抗体、組換えの組み合わせヒト抗体ライブラリ（以下、詳述する）から単離される抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックである動物（例えば、マウス）から単離される抗体（例えば、Taylorら、(1992) Nucleic Acids Res. 20: 6287-6295を参照）、又は他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライジングを伴う任意の他の手段によって調製、発現、作成、若しくは単離される抗体を含むことを意図している。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の変換領域及び定常領域を有する。しかしながら、ある特定の実施形態では、そのような遺伝子組換えヒト抗体はインビトロでの突然変異誘発（又は、ヒトIg配列にトランスジェニックな動物を使用する場合、インビボでの体細胞の突然変異誘発）に供されるため、組換え抗体のVH領域及びVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH配列及びVL配列に由来し、関連する配列である一方で、インビボでのヒト抗体生殖系列レパートリー中には自然に存在し得ない。

特定の実施形態によれば、本開示の方法で使用される抗体は、PD-1に特異的に結合する。「特異的に結合する」という用語は、抗体又はその抗原結合断片が、生理学的条件下で比較的安定である抗原と複合体を形成することを意味する。抗体が特異的に抗原に結合するかどうかを決定するための方法は、当該技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴、及び同等物を含む。例えば、本開示の文脈において使用される場合、PD-1に「特異的に結合する」抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイで測定される、約500 nM未満、約300 nM未満、約200 nM未満、約100 nM未満、約90 nM未満、約80 nM未満、約70 nM未満、約60 nM未満、約50 nM未満、約40 nM未満、約30 nM未満、約20 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約4 nM未満、約3 nM未満、約2 nM未満、約1 nM未満又は約0.5 nM未満のKDを有する、PD-1又はその部分に結合する抗体を含む。しかし、ヒトPD-1に特異的に結合する単離された抗体は、他の（ヒト以外の）生物種のPD-1分子など、他の抗原に対して交差反応性を示すことがある。

【0071】

本開示のある特定の例示的な実施形態によれば、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、米国特許第9,987,500号に記載される抗PD-1抗体のアミノ酸配列のいずれかを含む重鎖可変領域（HCVR）、軽鎖可変領域（LCVR）、及び／又は相補性決定領域（CDR）を含む。ある特定の例示的な実施形態では、本開示の方法の文脈において使用され得る抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）の重鎖相補性決定領域（HC DR）及び配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）の軽鎖相補性決定領域（LC DR）を含む。特定の実施形態によれば、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、三つのHC DR（HC DR 1、HC DR 2及びHC DR 3）ならびに三つのLC DR（LC DR 1、LC DR 2及びLC DR 3）を含み、HC DR 1は、配列番号23のアミノ酸配列を含み、HC DR 2は、配列番号24のアミノ酸配列を含み、HC DR 3は、配列番号25のアミノ酸配列を含み、LC DR 1は、配列番号26のアミノ酸配列を含み、LC DR 2は、配列番号27のアミノ酸配列を含み、LC DR 3は、配列番号28のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、配列番号21を含むHCVR

及び配列番号 22 を含む L C V R を含む。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、抗 P D - 1 抗体の使用を含み、抗体は、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。配列番号 21 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号 22 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む例示的な抗体は、R E G N 2 8 1 0 (セミプリマブ; L I B T A Y O (登録商標)) としても知られる完全ヒト抗 P D - 1 抗体である。ある特定の例示的な実施形態によれば、本開示の方法は、R E G N 2 8 1 0、又はその生物学的均等物の使用を含む。本明細書で使用される場合、「生物学的均等物」という用語は、類似の実験条件下で同じモル用量で、単回投与又は複数回投与のいずれかで投与されたとき、吸収の速度及び／又は程度が、R E G N 2 8 1 0 のものと有意な差を示さない医薬均等物又は医薬代替物である抗 P D - 1 抗体もしくは P D - 1 結合タンパク質又はその断片を指す。本開示の文脈において、用語は、安全性、純度及び／又は効力において、R E G N 2 8 1 0 と臨床的に意義のある差異を有しない、P D - 1 に結合する抗原結合タンパク質を指す。

10

【0072】

本開示の方法の文脈において使用され得る他の抗 P D - 1 抗体は、例えば、ニボルマブ (米国特許第 8,008,449 号)、ペムブロリズマブ (米国特許第 8,354,509 号)、M E D I 0 6 0 8 (米国特許第 8,609,089 号)、ピディリズマブ (米国特許第 8,686,119 号)、又は米国特許第 6,808,710 号、7,488,802 号、8,168,757 号、8,354,509 号、8,779,105 号、もしくは 8,900,587 号に記載される抗 P D - 1 抗体のいずれかとして当該技術分野で言及され、知られている抗体を含む。

20

【0073】

本開示の方法の文脈において使用される抗 P D - 1 抗体は、p H 依存性結合特徴を有し得る。例えば、本開示の方法において使用するための抗 P D - 1 抗体は、中性 p H と比較して酸性 p H で P D - 1 への結合の低減を示し得る。あるいは、本開示の抗 P D - 1 抗体は、中性 p H と比較して酸性 p H でその抗原への結合の増強を示し得る。「酸性 p H」という表現には、約 6.2 未満、例えば、約 6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0 以下の p H 値が含まれる。本明細書で使用される場合、「中性 p H」という表現は、約 7.0 ~ 約 7.4 の p H を意味する。「中性 p H」という表現には、約 7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、及び 7.4 の p H 値が含まれる。

30

【0074】

特定の例では、「中性 p H と比較して酸性 p H で P D - 1 への結合の低減」は、酸性 p H で P D - 1 に結合する抗体の K D 値の中性 p H で P D - 1 に結合する抗体の K D 値との比 (又は、その逆) で表される。例えば、抗体又はその抗原結合断片は、抗体又はその抗原結合断片が、約 3.0 以上の酸性／中性 K D 比を示す場合、本開示の目的のための「中性 p H と比較して、酸性 p H で P D - 1 への結合の低減を示すとみなされ得る。ある特定の例示的な実施形態では、本開示の抗体又は抗原結合断片についての酸性／中性 K D 比は、約 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0 以上であり得る。

40

【0075】

p H 依存的結合特性を有する抗体は、例えば、中性 p H と比べて酸性の p H において、特定の抗原との結合低減 (又は結合増大) に対して抗体の集団をスクリーニングすることによって得ることができる。

【0076】

加えて、アミノ酸濃度における抗原結合ドメインの改変は、p H 依存的特性を有する抗体を産生し得る。例えば、抗原結合ドメイン (例えば、C D R 内) の 1 つ以上のアミノ酸

50

をヒスチジン残基によって置換することによって、中性 pH と比べ酸性 pH において低減した抗原結合を有する抗体を得ることができる。本明細書にて使用される場合、「酸性 pH」という表現は、6.0 以下の pH を意味する。

【0077】

二重特異性抗 P S M A × 抗 C D 3 抗体

本開示の特定の例示的な実施形態によると、方法は、C D 3 及び P S M A に特異的に結合する治療有効量の二重特異性抗体を投与することを含む。そのような抗体は、本明細書では、例えば、「抗 P S M A / 抗 C D 3」、又は「抗 P S M A × C D 3」、又は「P S M A × C D 3」二重特異性抗体、又は他の類似の用語で呼んでもよい。

【0078】

本明細書で使用される場合、表現「二重特異性抗体」は、少なくとも第 1 の抗原結合ドメイン及び第 2 の抗原結合ドメインを含む免疫グロブリンタンパク質を指す。本開示の文脈において、第 1 の抗原結合ドメインは、第 1 の抗原（例えば、P S M A）に特異的に結合し、第 2 の抗原結合ドメインは、第 2 の別個の抗原（例えば、C D 3）に特異的に結合する。二重特異性抗体の各抗原結合ドメインは、各々 3 つの C D R を含む、重鎖可変ドメイン（H C V R）及び軽鎖可変ドメイン（L C V R）を含む。二重特異性抗体の文脈では、第 1 の抗原結合ドメインの C D R は、接頭辞「A」で指定され得、第 2 の抗原結合ドメインの C D R は、接頭辞「B」で指定され得る。したがって、第 1 の抗原結合ドメインの C D R は、本明細書では A - H C D R 1、A - H C D R 2、及び A - H C D R 3 と称され得、第 2 の抗原結合ドメインの C D R は、本明細書では B - H C D R 1、B - H C D R 2、及び B - H C D R 3 と称され得る。

【0079】

第 1 の抗原結合ドメイン及び第 2 の抗原結合ドメインは、各々別個の多量体形成ドメイン（multimerizing domain）に接続されている。本明細書で使用される場合、「多量体形成ドメイン」は、同じか又は類似の構造又は構成の第 2 の多量体形成ドメインと会合する能力を有する、任意の巨大分子、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、又はアミノ酸である。本開示の文脈において、多量体形成構成要素は、（C H 2 - C H 3 ドメインを含む）免疫グロブリンの F c 部分、例えば、アイソタイプ I g G 1、I g G 2、I g G 3、及び I g G 4、並びに各アイソタイプ群内の任意のアロタイプから選択される I g G の F c 部位である。

【0080】

本開示の二重特異性抗体は、典型的には、2 つの多量体形成ドメイン、例えば、各々が個々に別個の抗体重鎖の部分である 2 つの F c ドメインを含む。第 1 及び第 2 の多量体形成ドメインは、例えば、I g G 1 / I g G 1、I g G 2 / I g G 2、I g G 4 / I g G 4 などの同じ I g G アイソタイプのものであってもよい。あるいは、第 1 及び第 2 の多量体形成ドメインは、例えば、I g G 1 / I g G 2、I g G 1 / I g G 4、I g G 2 / I g G 4 などの異なる I g G アイソタイプのものであってもよい。

【0081】

本開示の二重特異性抗体を作製するために、任意の二重特異性抗体形式又は技術を使用してもよい。例えば、第 1 の抗原結合特異性を有する抗体又はその断片は、第 2 の結合特異性を有する別の抗体又は抗体断片などの 1 つ以上の他の分子実体に（例えば、化学的結合、遺伝子融合、又は非共有結合的会合、又はその他の方法で）機能的に連結して、二重特異性抗体を生成することができる。本発明に関連して使用され得る具体的に例示的な二重特異性形式としては、非限定的に、例えば、s c F v ベース又はダイアボディ二重特異性形式、I g G - s c F v 融合体、二重可変ドメイン（D V D）- I g、クアドローマ（Quadroma）、ノブ・イントゥ・ホール（knobs-into-holes）、共通軽鎖（例えば、ノブ・イントゥ・ホールを有する共通軽鎖など）、C r o s s M a b、C r o s s F a b、（S E E D）ボディ、ロイシンジッパー、デュオボディ、I g G 1 / I g G 2、二重作用 F a b（D A F）- I g G、及び M a b 2 二重特異性形式（例えば、K l e i n ら、2012, m A b s 4:6, 1-11、及び前述の形式の考察のためにそ

10

20

30

40

50

こで引用される参考文献を参照)が挙げられる。

【0082】

本開示の二重特異性抗体に関連して、Fcドメインは、野生型であるFcドメインの天然に存在するバージョンと比較して、1つ以上のアミノ酸変化(例えば、挿入、欠失又は置換)を含み得る。例えば本開示は、FcとFcRnとの間の修飾された結合相互作用(例えば、強化又は減少)を有する修飾されたFcドメインをもたらす、Fcドメイン中に1つ又は複数の修飾を含む二重特異性抗体を含む。一つの実施態様において、二重特異性抗体は、CH2領域又はCH3領域に修飾を含み、この修飾は、酸性環境において(例えば、pHが約5.5~約6.0の範囲のエンドソームにおいて)FcRnに対するFcドメインの親和性を増加させる。こうしたFc改変の非限定的な例は、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第2015/0266966号に開示されている。

10

【0083】

本開示はまた、第1のCH3ドメイン及び第2のIgCH3ドメインを含む二重特異性抗体を含み、第1及び第2のIgCH3ドメインが、少なくとも1つのアミノ酸で互いに異なり、少なくとも1つのアミノ酸の差異が、アミノ酸の差異を欠く二重特異性抗体と比較して、プロテインAへの二重特異性抗体の結合を低減させる。一つの実施態様において、第1のIgCH3ドメインはプロテインAに結合し、第2のIgCH3ドメインは、例えばH95R改変(IMGTEクソン付番則による;EUNanバリングによればH435R)など、プロテインA結合を低減又は消失させる変異を含有する。第2のCH3は更に、Y96F改変(IMGTEによる、EUによればY436F)を含んでいてもよい。例えば、米国特許第8,586,713号を参照されたい。第2のCH3に見られ得る更なる改変としては、以下が挙げられる: IgG1抗体の場合、D16E、L18M、N44S、K52N、V57M、及びV82I(IMGTEによる、EUではD356E、L358M、N384S、K392N、V397M、及びV422I)、IgG2抗体の場合、N44S、K52N、及びV82I(IMGTE、EUではN384S、K392N、及びV422I)、並びにIgG4抗体の場合、Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q、及びV82I(IMGTEによる、EUではQ355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q、及びV422I)。

20

【0084】

ある特定の実施形態では、Fcドメインは、2つ以上の免疫グロブリンアイソタイプに由来するFc配列を組み合わせたキメラであってもよい。例えば、キメラFcドメインは、ヒトIgG1、ヒトIgG2、又はヒトIgG4CH2領域に由来するCH2配列の一部又は全て、及びヒトIgG1、ヒトIgG2、又はヒトIgG4に由来するCH3配列の一部又は全てを含み得る。キメラFcドメインはまた、キメラヒンジ領域を含有し得る。例えば、キメラヒンジは、ヒトIgG1、ヒトIgG2、又はヒトIgG4ヒンジ領域に由来する「下部ヒンジ」配列と組み合わせられたヒトIgG1、ヒトIgG2、又はヒトIgG4ヒンジ領域に由来する「上部ヒンジ」配列を含み得る。本明細書に記載の抗体のうちのいずれかに含まれ得るキメラFcドメインの特定の例は、N-末端からC-末端に向かって、[IgG4CH1]-[IgG4上部ヒンジ]-[IgG2下部ヒンジ]-[IgG4CH2]-[IgG4CH3]を含む。本明細書に記載の抗体のうちのいずれかに含まれ得るキメラFcドメインの別の例は、N-末端からC-末端に向かって、[IgG1CH1]-[IgG1上部ヒンジ]-[IgG2下部ヒンジ]-[IgG4CH2]-[IgG1CH3]を含む。本開示の抗体のいずれかに含めることができるキメラFcドメイン又はキメラ重鎖定数領域のこれら及び他の例は、米国特許出願公開第2014/0243504号に記載されており、その全体が本明細書に組み込まれる。これらの一般的な構造的配置を有するキメラFcドメイン及びキメラ重鎖定常領域並びにその変異体は、変化したFc受容体結合を有し得、その結果Fcエフェクター機能に影響を与える。

30

40

【0085】

本開示のある特定の例示的な実施形態によれば、二重特異性抗PSMA/抗CD3抗体又はその抗原結合断片は、米国特許公開第2017/0051074号に記載される二重

50

特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体のアミノ酸配列のうちのいずれかを含む重鎖可変領域 (A-H C V R 及び B-H C V R)、軽鎖可変領域 (A-L C V R 及び B-L C V R)、及び / 又は相補性決定領域 (C D R) を含む。特定の例示的な実施形態では、本開示の方法に関連して使用され得る二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体又はその抗原結合断片としては、(a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (A-H C V R) の重鎖相補性決定領域 (A-H C D R 1、A-H C D R 2、及び A-H C D R 3) ならびに配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (A-L C V R) の軽鎖相補性決定領域 (A-L C D R 1、A-L C D R 2、及び A-L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合アームと、(b) 配列番号 3、又は配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R (B-H C D R 1、B-H C D R 2、及び B-H C D R 3) ならびに配列番号 2 のアミノ酸配列を含む L C V R (B-L C V R) の軽鎖 C D R (B-L C D R 1、B-L C D R 2、及び B-L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合アームと、が挙げられる。特定の実施形態によれば、A-H C D R 1 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含み、A-H C D R 2 が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含み、A-H C D R 3 が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含み、A-L C D R 1 が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含み、A-L C D R 2 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含み、A-L C D R 3 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、前記 B-H C D R 1 が、配列番号 11、又は配列番号 14 のアミノ酸配列を含み、前記 B-H C D R 2 が、配列番号 12、又は配列番号 15 のアミノ酸配列を含み、B-H C D R 3 は、配列番号 13、又は配列番号 16 のアミノ酸配列を含み、B-L C D R 1 は、配列番号 8 のアミノ酸配列を含み、前記 B-L C D R 2 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含み、前記 B-L C D R 3 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態では、二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体又はその抗原結合断片は、(a) 配列番号 1 を含む H C V R (A-H C V R) 及び配列番号 2 を含む L C V R (A-L C V R) を含む第 1 の抗原結合アームと、(b) 配列番号 3、又は配列番号 4 を含む H C D R (B-H C D R) ならびに配列番号 2 を含む L C V R (B-L C V R) を含む第 2 の抗原結合アームと、を含む。特定の例示的な実施形態では、二重特異性抗 P S M A × C D 3 抗体は、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む P S M A 結合アームと、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む C D 3 結合アームと、を含む。特定の例示的な実施形態では、二重特異性抗 P S M A × C D 3 抗体は、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む P S M A 結合アームと、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 18 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む C D 3 結合アームを含む。本開示の方法で使用される、(a) 配列番号 1 を含む H C V R (A-H C V R) 及び配列番号 2 を含む L C V R (A-L C V R) を含む第 1 の抗原結合アームと、(b) 配列番号 4 を含む H C V R (B-H C V R) 及び配列番号 2 を含む L C V R (B-L C V R) を含む第 2 の抗原結合アームとを含む、例示的な二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体は、R E G N 4 3 3 6 (本明細書では、「P S M A / C D 3 - 0 0 2」と称される) である。

【0086】

併用療法

ある特定の実施形態による、本開示の方法は、抗 P S M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体を、抗 P D - 1 抗体との組み合わせで対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、P S M A 発現癌、好ましくは前立腺癌を治療するための相加又は相乗的活性の抗体を投与することを含む。本明細書で使用される場合、「と組み合わせで」という表現は、抗 P S M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体が、抗 P D - 1 抗体の前、後、又は同時に投与されることを意味する。「と組み合わせで」という用語はまた、抗 P D - 1 抗体及び二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体の順次又は同時投与を含む。例えば、二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体の「前に」投与されるとき、抗 P D - 1 抗体は、二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体の投与の 150 時間よりも前、約 150 時間前、約 100 時間前、約 72 時間前、約 60 時間前、約 48 時間前、約 36 時間前、約 24 時間前、約 12 時間前、約 10 時間前、約 8 時間前、約 6 時間前、約 4 時間前、約 2 時間前、約 1 時間前

、約30分前、約15分前又は約10分前に投与されてもよい。二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の「後」に投与されるとき、抗PD-1抗体は、二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の投与の約10分後、約15分後、約30分後、約1時間後、約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、約10時間後、約12時間後、約24時間後、約36時間後、約48時間後、約60時間後、約72時間後、又は72時間より後に投与されてもよい。二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体との「同時」投与は、抗PD-1抗体が、二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の投与の5分未満以内に（投与前、投与後、又は投与と同時に）別個の剤形で対象に投与されるか、又は抗PD-1抗体及び二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の両方を含む単一の複合投薬製剤として対象に投与されることを意味する。

10

【0087】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、第3の治療剤の投与を含み、第3の治療薬は、抗癌剤である。特定の実施形態において、本開示の方法は、放射線療法、手術療法、又は他の抗癌療法と組み合わせて、抗PD-1抗体及び抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体を投与して、PSMA発現癌患者の長期的な耐久性のある抗腫瘍応答を生成し、かつ／又は生存を増強することを含む。

【0088】

一部の実施形態では、本開示の方法は、抗PD-1抗体及び二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を癌患者に投与する前、同時又は後に放射線療法を投与することを含む。例えば、放射線療法は、1用量以上の抗体の投与後に、腫瘍病変に対して1回以上の線量で投与されてもよい。一部の実施形態では、抗PD-1抗体及び／又は二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の全身投与後に、放射線療法を腫瘍性病変に局所投与して、患者の腫瘍の局所免疫原性を増大させ（アジュバント作用性放射線照射（adjuvating radiation））、及び／又は腫瘍細胞を死滅させ（切除性放射線照射（ablative radiation））てもよい。

20

【0089】

医薬組成物及び投与

本開示は、二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体を、単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせて対象に投与することを含む方法を含み、1又は複数の抗体は、別個の又は組み合わせられた（単一）医薬組成物内に含有される。本開示の医薬組成物は、適切な担体、賦形剤、及び適切な輸送、送達、忍容性などをもたらす他の薬剤と共に製剤化されてもよい。数多くの適切な製剤が、全ての薬剤師に既知の処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Paにおいて見出され得る。これらの製剤としては、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、小胞を含有する脂質（カチオン性又はアニオン性）（LIPOFECTIN（商標）など）、DNAコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油及び油中水乳剤、乳剤カルボワックス（様々な分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、並びにカルボワックスを含有する半固体混合物が挙げられる。Powellら, "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311も参照されたい。

30

40

【0090】

様々な送達システムが公知であり、本開示の医薬組成物を投与するために使用され得る。例えば、リボソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入、変異ウイルスを発現することができる組換え細胞、受容体依存性エンドサイトーシスなど（例えば、Wuら, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432を参照されたい）。

【0091】

投与方法としては、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、及び経口経路が挙げられるが、これらに限定されない。組成物は、任意の簡便な経路、例えば、点滴若しくはボーラス注射、又は注射によって投与することができ、他の生物学的に活性化

50

薬剤とともに投与することもできる。

【0092】

本開示の医薬組成物は、標準的な針及びシリンジで皮下又は静脈内に送達され得る。更に皮下送達に関しては、ペン型送達デバイスが、本開示の医薬組成物の送達に容易に応用される。そのようなペン型送達デバイスは、再利用可能であるか、又は使い捨てであり得る。再利用可能なペン型送達デバイスは、概して、医薬組成物を含有する交換可能なカートリッジを利用する。カートリッジ内部の医薬組成物の全てが投与され、カートリッジが空になると、空のカートリッジは、容易に廃棄することができ、医薬組成物を含有する新しいカートリッジと交換され得る。次に、ペン型送達デバイスは再利用することができる。使い捨てペン型送達デバイスでは、交換可能なカートリッジはない。むしろ、使い捨てペン型送達デバイスは、医薬組成物がデバイス内部のリザーバ内に保持された事前に充填された状態で販売される。いったんリザーバの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。

10

【0093】

多くの再利用可能なペン型送達装置／又は自動注射器送達装置を使用して、本開示の医薬製剤を皮下送達することができる。例としては、ほんの数例を挙げると、限定されないが、AUTOPEN（商標）（Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK）、DISETRONIC（商標）ペン（Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland）、HUMALOG MIX 75／25（商標）ペン、（商標）ペン、HUMALOG（商標）ペン、HUMALIN 70／30（商標）ペン（Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN）、NOVOPEN（商標）I、II、及びIII（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）、NOVOPEN JUNIOR（商標）（Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark）、BD（商標）ペン（Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ）、OPTIPEN（商標）、OPTIPEN PRO（商標）、OPTIPEN STARLET（商標）、及びOPTICLIK（商標）（sanofi-aventis, Frankfurt, Germany）が挙げられる。本開示の医薬組成物の皮下送達での用途を有するディスプレイペン及び／又は自動注射器送達装置の例としては、いくつか例を挙げると、SOLOSTAR（商標）ペン（sanofi-aventis）、FLEXPEN（商標）（Novo Nordisk）、及びKWIKPEN（商標）（Eli Lilly）、SURECLICK（商標）Autoinjector（Amgen, Thousand Oaks, CA）、PENLET（商標）（Haselmeier, Stuttgart, Germany）、EPIPEN（Dey, L. P.）、及びHUMIRA（商標）Pen（Abbott Labs, Abbott Park IL）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0094】

ある特定の状況では、医薬組成物は、制御放出系で送達され得る。一つの実施態様において、ポンプを使用することができる。別の実施形態では、多量体性材料を使用することができる。Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Press, Boca Raton, Flaを参照されたい。更に別の実施形態では、放出制御系を組成物の標的の近傍に配置することができ、したがって全身投与量のほんの一部のみが必要となる（例えば、Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138を参照されたい）。他の制御放出系は、Langer, 1990, Science 249:1527-1533によるレビューにおいて検討されている。

40

【0095】

注入可能な調製物は、静脈内、皮下、皮内、及び筋肉内注射、点滴などのための剤形を

50

含み得る。これらの注射可能な調製物は、公知の方法によって調製されてもよい。例えば、注射可能な調製物は、例えば、注射に従来使用される無菌水性媒体又は油性媒体に、上述される抗体又はその塩を溶解、懸濁、又は乳化させることによって調製され得る。注射用の水性媒体として、例えば、生理食塩水、グルコースを含有する等張溶液、及び他の補助剤などがあり、これらは適切な可溶化剤と組み合わせて使用され得る。このようにして調製した注射液は、好ましくは、適切なアンプル中に充填される。

【0096】

有利に、上述の使用のための医薬組成物は、活性成分の用量を適合させるのに適した単位用量で剤形に調製される。単位用量におけるかかる剤形としては、例えば、バイアル又はプレフィルドシリンジが挙げられる。

【0097】

投与レジメン

本開示は、治療応答が達成される限り、対象に二重特異性抗 P S M A × C D 3 抗体を、単独で、又は抗 P D - 1 抗体と組み合わせて、1 週間に約 4 回、1 週間に 2 回、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、5 週間に 1 回、6 週間に 1 回、8 週間に 1 回、12 週間に 1 回の投与頻度又はそれより少ない頻度で投与することを含む方法を含む。

【0098】

本開示の特定の実施形態によれば、二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体単独で、又は抗 P D - 1 抗体と組み合わせた複数用量を、規定された時間経過にわたって対象に投与することができる。本開示の本態様による方法は、1 用量以上の二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体を単独で、又は 1 用量以上の抗 P D - 1 抗体と組み合わせて、対象に 1 回もしくは複数回連続して投与することを含む。本明細書に使用される場合、「順次に投与すること」とは、抗体の各用量が、例えば、所定の間隔（例えば、数時間、数日、数週、又は数カ月）で区切られた異なる日に、異なる時点で、対象に投与されることを意味する。本開示は、抗体の 1 つの初回投与量、次いで抗体の 1 つ又は複数の第 2 の投与量、及び任意で次いで抗体の 1 つ又は複数の第 3 の投与量を逐次的に患者に投与することを含む方法を含む。

【0099】

「初回用量」、「2 次用量」及び「三次用量」という用語は、投与の時間的順序を指す。したがって、「初回用量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量であり（また「ベースライン用量」とも称される）、「2 次用量」は初回用量の後に投与される用量であり、「三次用量」は 2 次用量の後に投与される用量である。初回投与量、2 次用量、及び三次用量は全て、同じ量の抗体（抗 P D - 1 抗体又は二重特異性抗体）を含有してもよい。しかしながら、ある特定の実施形態では、初回用量、2 次用量及び／又は三次用量に含有される量は、治療過程の間に（例えば、適宜調整されて加減され）、互いに異なっている。ある特定の実施形態では、1 回以上（例えば、1、2、3、4、又は 5 回）の用量が、治療レジメンの開始時に「負荷用量」として投与され、その後に、より低い頻度ベースで投与される後続の用量（例えば、「維持用量」）が続く。

本開示の例示的な 1 つの実施形態では、各 2 次用量及び／又は三次用量は、直前の用量の 1 / 2 ~ 14 週間後（例えば、1 / 2 週間後、1 週間後、1 週間半後、2 週間後、2 週間半後、3 週間後、3 週間半後、4 週間後、4 週間半後、5 週間後、5 週間半後、6 週間後、6 週間半後、7 週間後、7 週間半後、8 週間後、8 週間半後、9 週間後、9 週間半後、10 週間後、10 週間半後、11 週間後、11 週間半後、12 週間後、12 週間半後、13 週間後、13 週間半後、14 週間後、14 週間半後、又はそれ以上後）に投与される。

【0100】

本明細書で使用される場合、「直前の用量」という句は、1 連の複数回投与において、間に用量を挟まずに、1 連の中のすぐ次の用量の投与前に患者に投与される、二重特異性抗 P S M A / 抗 C D 3 抗体（及び／又は抗 P D - 1 抗体）の用量を意味する。

【0101】

本開示のこの態様による方法は、患者に任意の数の２次用量及び／又は三次用量の二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体（及び／又は抗 P D－1 抗体）を投与することを含み得る。例えば、ある特定の実施形態では、患者に単回の２次用量のみが投与される。他の実施形態では、２回以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、又はそれ以上）の２次用量を患者に投与する。同様に、ある特定の実施形態では、患者に単回の三次用量のみが投与される。他の実施形態では、２回以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、又はそれ以上）の三次用量を患者に投与する。

【 0 1 0 2 】

複数の２次用量を含む実施形態では、各２次用量は、他の２次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、各２次用量は、直前の用量の１、２、又は３週間（例えば、１週間又は３週間）後に患者に投与され得る。同様に、複数回の三次用量を含む実施形態では、各三次用量は、他の三次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、各三次用量は、直前の投与の１～４週間（例えば、１週間又は３週間）後に患者に投与されてもよい。あるいは、２次用量及び／又は三次用量が患者に投与される頻度は、治療レジメンの過程で変化する可能性がある。投与の頻度はまた、臨床検査後の個々の患者の必要性に応じて、医師によって治療過程の間に調整され得る。

【 0 1 0 3 】

特定の実施形態では、二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体（例えば、及び抗 P D－1 抗体）の１用量以上の投与は、治療レジメンの開始時に「導入投与」としてより頻回に（週２回、週１回、２週に１回、又は３週に１回）投与され、その後、同じ頻度又はより少ない頻度（例えば、４～１２週に１回）で投与される後続投与（「強化投与」又は「維持投与」）が続く。

【 0 1 0 4 】

本開示は、前立腺癌（例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌）を治療するために、二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体を単独で、又は抗 P D－1 抗体と組み合わせて、患者に順次投与することを含む方法を含む。いくつかの実施形態において、本方法は、二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体を１用量以上投与することを含み、任意選択で、抗 P D－1 抗体を１用量以上投与する前に、又はその後に、抗 P D－1 抗体を１回又は複数回投与する。ある特定の実施形態では、本方法は、単回用量の抗 P D－1 抗体を投与し、その後１用量以上の二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、前立腺癌を有する対象において腫瘍増殖を阻害するため、及び／又は腫瘍再発を予防するために、抗 P D－1 抗体の約 0.1 mg/kg～約 20 mg/kg（例えば、100～600 mg）の１用量以上の投与に続いて、二重特異性抗体の約 0.1 mg/kg～約 20 mg/kg（例えば、0.01～1000 mg）の１用量以上の投与を行うことができる。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体又はその組み合わせにより、抗腫瘍効果が増大する（例えば、未治療の対象又はいずれかの抗体をそれぞれ単剤療法として投与された対象と比較して、腫瘍増殖がより阻害され、腫瘍再発がより予防される）。本開示の代替実施形態は、抗 P D－1 抗体と、抗 P D－1 抗体と比べて類似又は異なる頻度で別個の投薬で投与される、二重特異性抗体との同時投与に関するものである。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、抗 P D－1 抗体の前、後又は同時に投与される。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体は、抗 P D－1 抗体とともに単回投薬製剤として投与される。

【 0 1 0 5 】

投与量

本開示の方法に従って対象に投与される二重特異性抗 P S M A／抗 C D 3 抗体、及び任意選択で抗 P D－1 抗体の量は、一般に、治療有効量である。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」は、未治療の対象又はいずれかの抗体を単剤療法として投与された対象と比較して、（a）癌（例えば、前立腺癌）の重症度又は癌の症状の持続時間の低減；（b）腫瘍増殖の阻害、又は腫瘍壊死の増加、腫瘍縮小及び／又は腫瘍消失；（c）腫瘍増殖及び発達の遅延；（d）腫瘍転移の阻害又は遅延又は停止；（e）腫瘍増殖の再発

の防止；（f）癌（例えば、前立腺癌）を有する対象の生存の増加；並びに／あるいは（g）従来の抗癌療法の使用又は必要の低減（例えば、化学療法剤若しくは細胞毒性剤の使用の低減若しくは排除）のうちの1つ以上をもたらす、抗体（抗PD-1抗体又は二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体）の量を意味する。

【0106】

二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体の場合では、治療有効量は、約0.01ミリグラム（mg）から約2000mgである、約0.01mg、約0.03mg、約0.09mg、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mg、約0.5mg、約0.6mg、約0.7mg、約0.8mg、約0.9mg、約1mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、又は約1000mgの二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体であり得る。特定の実施形態では、0.03mg、0.09mg、0.1mg、0.3mg、0.9mg、1mg、3mg、9mg、10mg、30mg、90mg、100mg、300mg、又は900mgの二重特異性抗PSMA×抗CD3抗体が、対象に（例えば、週に1回又は3週間に1回）投与されて、PSMA発現癌又は前立腺癌（例えば、転移性及び／又は去勢抵抗性前立腺癌）を治療する。

10

【0107】

抗PD-1抗体の場合、治療有効量は、約0.05mg～約600mg、例えば、約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、又は約600mgなどの抗PD-1抗体であり得る。特定の実施形態では、300mg～400mgの抗PD-1抗体が、PSMA発現癌又は前立腺癌（例えば、転移性及び／又は去勢抵抗性前立腺癌）を治療するために、二重特異性抗体と組み合わせて対象に投与される（例えば、3週間に1回）。特定の実施形態では、350mgの抗PD-1抗体が、PSMA発現癌又は前立腺癌（例えば、転移性及び／又は去勢抵抗性前立腺癌）を治療するために、二重特異性抗体と組み合わせて対象に投与される（例えば、3週間に1回）。

20

30

【0108】

個々の用量に含有される二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体及び抗PD-1抗体の量は、対象の体重のキログラム当たりのミリグラム（すなわち、mg/kg）で表され得る。特定の実施形態において、本開示の方法において使用される二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体、及び任意選択で抗PD-1抗体は、対象の体重あたり約0.0001～約100mg/kgの用量で対象に投与され得る。例えば、二重特異性抗PSMA／抗CD3抗体は、約0.1mg/kg～約20mg/kgの患者の体重の用量で投与されてもよく、任意選択的な抗PD-1抗体は、約0.1mg/kg～約20mg/kgの患者の体重の用量で投与されてもよい。

40

【0109】

本明細書で参照される配列及び対応する配列番号の概要が、以下の表1に示される。

50

【表 1】

表 1 配列の概要

配列番号	説明
1	抗PSMA重鎖可変領域
2.	抗PSMA及び抗CD3軽鎖可変領域
3	抗CD3-G5重鎖可変領域
4	抗CD3-G20重鎖可変領域
5	抗PSMA HCDR1
6	抗PSMA HCDR2
7	抗PSMA HCDR3
8	抗PSMA及び抗CD3 LCDR1
9	抗PSMA及び抗CD3 LCDR2
10	抗PSMA及び抗CD3 LCDR3
11	抗CD3-G5 HCDR1
12	抗CD3-G5 HCDR2
13	抗CD3-G5 HCDR3
14	抗CD3-G20 HCDR1
15	抗CD3-G20 HCDR2
16	抗CD3-G20 HCDR3
17	抗PSMA重鎖
18	抗PSMA及び抗CD3軽鎖
19	抗CD3-G5重鎖
20	抗CD3-G20重鎖
21	抗PD-1重鎖可変領域
22	抗PD-1軽鎖可変領域
23	抗PD-1 HCDR1
24	抗PD-1 HCDR2
25	抗PD-1 HCDR3
26	抗PD-1 LCDR1
27	抗PD-1 LCDR2
28	抗PD-1 LCDR3
29	抗PD-1重鎖
30	抗PD-1軽鎖

【実施例】

【0110】

以下の実施例は、本発明の方法及び組成物をどのように作製し使用するかという完全な開示及び説明を当業者に提供するように記載され、発明者がその発明とみなすものの範囲を限定することを意図していない。使用される数字（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するための努力がなされているが、いくつかの実験誤差及び偏差を考慮に入れるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部、分子量は平均分子量、温度は摂氏、圧力は大気圧又は大気圧付近である。

【実施例 1】

【0111】

前立腺特異的膜抗原（PSMA）及びCD3に結合する二重特異性抗体の生成

本開示は、CD3及び前立腺特異的膜抗原（PSMA）に結合する二重特異性抗体を提供し、かかる二重特異性抗体は、本明細書では、抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体又は抗PSMA×CD3二重特異性抗体とも称される。抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体の抗PSMA部分は、PSMAを発現する腫瘍細胞を標的化するのに有用であり、二重特異性抗体の抗CD3部分は、T細胞を活性化するのに有用である。腫瘍細胞上のPSMAとT細胞上のCD3との同時結合は、活性化されたT細胞による標的腫瘍細胞の直接的な殺傷（細胞溶解）を促進する。

抗PSMA特異的結合ドメイン及び抗CD3特異的結合ドメインを含む二重特異性抗体は、標準的な方法論を使用して構築され、抗PSMA抗原結合ドメイン及び抗CD3抗原結合ドメインはそれぞれ、共通のLCVRと対の異なる別個のHCVRを含む。二重特異性抗体は、抗CD3抗体由来の重鎖、抗PSMA抗体由来の重鎖、及び共通軽鎖を利用して構築された。

10

【0112】

構築された様々な抗PSMA×CD3二重特異性抗体の抗原結合ドメインの構成要素の概要を表2に記載する。

【表2】

表2 PSMA×CD3二重特異性抗体の構成要素の概要

20

二重特異性抗体識別子	抗PSMA	抗CD3	共通 軽鎖可変領域
	抗原結合ドメイン 重鎖可変領域	抗原結合ドメイン 重鎖可変領域	
PSMA/CD3-001	配列番号1	CD3-VH-G5 (配列番号3)	配列番号2
PSMA/CD3-002	配列番号1	CD3-VH-G20 (配列番号4)	配列番号2

30

【実施例2】

【0113】

FACS分析によって測定される例示的な二重特異性抗体の結合親和性

この実施例では、実施例1に記載される抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体が、FACSを介してヒトPSMA発現細胞株ならびにヒト及びカニクイザルCD3-発現細胞株に結合する能力を決定した。

【0114】

簡潔に述べると、 2×10^5 細胞/ウェルのヒトCD3-発現Jurkat、カニクイザルT、又はヒトPSMA特異的発現細胞を、二重特異性抗体の段階希釈とともに 4°C で30分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を洗浄し、ヤギF(ab')₂抗ヒトFcγPE標識2次(Jackson ImmunoLabs社)を細胞にさらに30分間添加した。次に、細胞を洗浄し、冷PBS+1%BSA中に再懸濁し、BD FACS Canto II上のフローサイトメトリーを介して分析した。

40

【0115】

FACS分析については、単一の事象選択のために、前方散乱高さ対前方散乱面積によって細胞をゲーティングし、続いて側方散乱及び前方散乱を行った。細胞結合滴定のEC50を、Prismソフトウェアを使用して決定した。値は、4パラメータ非線形回帰分析を使用して計算された。

50

【表 3】

表3 CD3及びPSMA特異的細胞株上のFACS結合

二重特異性抗体 識別子	抗CD3結合 アーム	Jurkat	カニクイ ザルT細胞	B16F10.9 /PSMA	22RV1
		EC50 [M]	EC50 [M]	EC50 [M]	EC50 [M]
PSMA/CD 3-001	CD3-VH -G5	1.0E- 06	NB	1.31E-09	NT
PSMA/CD 3-002	CD3-VH -G20	2.10E -07	6.14 E-06	2.09E-09	NT

NB＝結合なし、NT＝未試験

10

【0116】

表2に示されるように、試験された抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体は、FACSを介したヒトPSMA発現B16F10.9/hPSMA及び22RV1細胞株への結合の特異性を示した。FACS結合の検出限界は、1 μM EC50である。

【0117】

表2に示されるように、各PSMA×CD3二重特異性抗体のCD3結合アームは、Jurkat細胞を発現するヒトCD3に対する細胞結合親和性の範囲（15～300 nMのEC50範囲）を示した。重要なことに、表面プラズモン共鳴を介してヒトCD3ヘテロ二量体タンパク質への弱い又は検出不可能な結合を示したCD3アーム（以下の表4を参照）も、Jurkat細胞（すなわち、CD3-VH-G5）への弱い又は観察可能な結合と相関していた。両方の試験された二重特異性抗体は、それぞれのPSMA発現細胞株に類似の細胞結合を示し、個々のCD3アームとの二重特異性対合が、PSMA特異的結合に影響を与えないか、又は減少させないことが確認された。

20

【実施例3】

【0118】

表面プラズモン共鳴結合アッセイによって測定される例示的な抗体の結合親和性

可溶性ヘテロ二量体hCD3mFcタンパク質への抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体の結合親和性及び動態定数を、抗原捕捉フォーマットを使用して37℃での表面プラズモン共鳴によって決定した（表4）。測定は、Sierra Sensors MASS-1機器で行った。

30

【0119】

抗原捕捉フォーマットでは、MASS-1高密度アミンセンサ表面をヤギ抗マウスIgG2aポリクローナル抗体（Southern Biotech）で誘導体化した。可溶性ヘテロ二量体CD3タンパク質を捕捉し、それぞれの抗体を捕捉した抗原上に注射した。

40

【0120】

MASS-1 Analyser R2曲線フィッティングソフトウェアを使用して、データを処理して1:1結合モデルにフィッティングすることによって、動力学的会合（ka）及び解離（kd）速度定数を決定した。結合解離平衡定数（KD）と解離半減期（t1/2）は、動力学的速度定数から次のように計算した：KD（M）=kd/ka、及びt1/2（分）=[ln2/（60*kd）]。

50

【表 4】

表4 可溶性ヒトCD3への抗CD3二重特異性抗体の親和性

	37℃での結合／抗原捕捉フォーマット				
二重特異性抗体 識別子	対応する抗CD3 抗原結合HCVR 識別子	k_a (M s ⁻¹)	k_d (s -1)	KD (M)	T1/2 (m)
PSMA/CD 3-001	CD3-VH-G 5	NB	NB	NB	NB
PSMA/CD 3-002	CD3-VH-G 20	1.73E +04	5.77 E-03	3.34 E-07	2.0
対照1	CD3-L2K	3.68E +05	2.66 E-03	7.22 E-09	4.3

10

【0121】

表4に示されるように、抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体は、表面プラズモン共鳴結合アッセイにおいて可溶性CD3への非常に弱い結合を維持し、例えば、334 nMのKD値を有するか、又は検出可能な結合を示さなかった。

【実施例4】

20

【0122】

インビトロで測定された二重特異性抗体によって示されるT細胞活性化及び腫瘍特異的細胞毒性

この例では、抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体の存在下でのPSMA発現標的細胞の特異的殺傷を、フローサイトメトリーを介して監視した。以前に報告されたように、二重特異性抗体は、CD3タンパク質及びCD3-発現細胞株に対する広範な親和性を示した。この同じ対の二重特異性抗体を、未感作ヒトT細胞を誘導して標的発現細胞に殺傷を再誘導する能力について試験した。

【0123】

簡潔に述べると、PSMA発現(C4-2、22Rv1、及びTRAMP C2_PSM A)細胞株を、1 μMの蛍光追跡色素Violet Cellトラッカーで標識した。標識の後、細胞を37℃で1晩培養した。これとは別に、ヒトPBMCを、1×10⁶細胞/mLで補充されたRPMI培地に培養し、付着マクロファージ、樹状細胞、及び位置の単球を枯渇させることによってリンパ球を濃縮するために、37℃で1晩インキュベートした。翌日、標的細胞を、接着細胞を除去したナイーブPBMC(エフェクター／標的細胞4：1の比率)及び関連二重特異性抗体又はアイソタイプコントロールの連続希釈液と37℃で48時間共培養した。酵素フリーの細胞溶解バッファーで細胞培養プレートから細胞を除去し、FACSで分析した。

30

【0124】

FACS分析については、細胞を死滅／生存遠赤色細胞トラッカー(Invitrogen社)で染色した。FACS分析の直前に5×10⁵個の計数ビーズを各ウェルに添加した。各試料に対して1×10⁴個のビーズを収集した。殺傷の特異性を評価するために、細胞を生きたバイオレットで標識集団でゲーティングした。生存集団のパーセントが記録され、生存率の計算に使用した。

40

【0125】

T細胞活性化は、CD2、及びCD69に対する直接コンジュゲートされた抗体と細胞をインキュベートし、全T細胞(CD2+)のうち活性化(CD69+)T細胞の割合を報告することによって評価された。

【0126】

表5の結果が示すように、PSMA発現細胞の枯渇が、抗PSMA×抗CD3二重特異

50

性抗体で観察された。試験された二重特異性抗体は、ヒトT細胞を活性化し、ピコモル範囲内のEC50で標的細胞を枯渇させた。さらに、観察された標的細胞溶解は、CD69細胞の上方制御、pMEC50と関連していた。

【0127】

重要なことに、本実施例の結果は、CD3タンパク質又はCD3-発現細胞（すなわち、CD3-VH-G5）への弱いから観察不可能な結合を示したCD3結合アームを利用した二重特異性抗体が、依然としてT細胞を活性化する能力を保持し、腫瘍抗原発現細胞の強力な細胞傷害性を示したことを示す。

【表5】

表5 選択された細胞毒性及びT細胞活性化特性
PSMA×CD3二重特異性抗体

二重特異性 抗体識別子	抗CD3 結合アーム	C4-2 細胞枯渇 EC50 [M]	22RV1 細胞枯渇 EC50 [M]	TrampC2. PSMA 細胞枯渇 EC50 [M]	T細胞活 性化EC 50 [M]
PSMA/ CD3-0 01	CD3- VH-G 5	2.15E- 11	6.31E- 12	1.15E-11	1.34 E-11
PSMA/ CD3-0 02	CD3- VH-G 20	1.39E- 11	8.32E- 12	NT	6.11 E-12

NT=試験未実施

【実施例5】

【0128】

抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体は、インビボで強力な抗腫瘍有効性を示す

例示的な抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体のインビボ有効性を決定するために、ヒト前立腺癌異種移植片を有する免疫不全マウスにおいて研究を実施した。ヒトPSMAを発現するように操作されたマウス前立腺癌異種移植片を有する免疫能力のあるマウスでも、追加の試験を実施した。

【0129】

ヒト腫瘍異種移植片モデルにおける抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体の有効性

ヒト腫瘍異種移植片研究における抗PSMA／抗CD3二重特異性のインビボ有効性を評価するために、NOD scidガンマ（NSG）マウス（Jackson Laboratories、Bar Harbor、Maine）を、PSMAを内因的に発現するC4-2ヒト前立腺腫瘍細胞と共にヒト末梢血単核細胞（PBMC）と共移植した。

【0130】

簡潔に述べると、 5×10^6 個のC4-2細胞（MD Anderson、TX）細胞を、マトリゲル基質（BD Biosciences社）の50：50混合物中の 1×10^6 個のヒトPBMC（ReachBio、LLC、ワシントン州）とオスNSGマウスの右脇腹に皮下移植した。マウスを、腫瘍移植後0、4、及び7日目に、 0.1 mg/kg のPSMA／CD3-002で腹腔内処置した。

【0131】

追加の異種新生モデルでは、ヒト造血抗CD34+幹細胞を生着させたマウスにおいて、抗PSMA×抗CD3二重特異性を試験した。簡潔に述べると、新生児SIRPαBALB／c-Rag2-IL2ry-（BRG）仔にhCD34+胎児肝細胞を生着させた。次いで3～6か月後にhCD34-engrafted BRGマウスにC4-2細胞（マトリゲル中 $5 \times 10^6 \text{ s.c.}$ ）を移植した。8日後、マウスを 10 ug のPSMA／CD3-001又はアイソタイプ対照抗体で処置し、続いて試験全体を通して2回

／週用量で処置した。

【0132】

すべての研究において、キャリパーを使用して腫瘍サイズを週2回測定し、腫瘍体積を
体積＝（長さ×幅²）／2として計算した。

【0133】

表6の結果が示すように、上述の異種モデルで試験された二重特異性抗体は両方とも、
アイソタイプ対照を用いた処置と比較して、腫瘍増殖の阻害に有効であった。

【0134】

免疫能力のある腫瘍モデルにおける抗PSMA／抗CD3二重特異性抗体の有効性

さらに、抗PSMA×抗CD3二重特異性を、免疫能力モデルにおける抗腫瘍活性につ
いて評価した。CD3の3つの鎖（ $\delta\gamma\epsilon$ ）ならびにPSMAに対してヒト化されたマウ
スに、ヒトPSMAでトランスフェクトされたバリエントマウス前立腺癌細胞株TRAMP
P-C2を移植した。

【0135】

試験開始前に、腫瘍原性細胞株バリエントTRAMP-C2_hPSMA_v#1を生成
した。簡潔に述べると、 7.5×10^6 個のTRAMP-C2_hPSMA細胞を、CD3
及びPSMAに対してヒト化されたオスマウスの右脇腹に皮下移植した。腫瘍を切除し、
3mmの断片に切断し、その後、新しいオスのヒト化マウスの右脇腹に移植した。次いで
、移植された腫瘍断片から生じる腫瘍を採取し、単一細胞懸濁液に脱凝集させた。次いで
、これらの細胞（TRAMP-C2_hPSMA_v#1）を、G418選択下でインビトロ
で培養した。次いで、このバリエント細胞株の 4.1×10^6 個の細胞を、二重特異性抗体
有効性研究のために、オスPSMA／CD3ヒト化マウスの右脇腹に移植した。

【0136】

TRAMP-C2_hPSMA_v#1を移植したヒト化PSMA／CD3マウスを、腫瘍
移植の日から開始して、 $100\mu\text{g}$ もしくは $10\mu\text{g}$ の抗PSMA×抗CD3二重特異性
抗体PSMA／CD3-001又はアイソタイプ対照で、週2回処置した。注射の4時間
後の血清サイトカインレベル、ならびに脾臓T細胞レベルも調べた。試験は27日目に終
了した。

【0137】

表7の結果が示すように、抗PSMA×抗CD3二重特異性抗体は、治療群間で腫瘍増
殖を有意に遅延させる有効性を示した。PSMA／CD3-001の投与後に最小限のサ
イトカイン放出が観察されたが、これはおそらく抗CD3の弱い結合によるものである。

【0138】

注目すべきことに、PSMA発現腫瘍細胞の非存在下では、T細胞活性化は見られな
かった。

【0139】

さらに、腫瘍を有しないマウスでは、PSMA×CD3二重特異性抗体処置の4時間後
に血液試料を採取し、血清サイトカインレベルを決定した。サイトカイン、すなわちイン
ターフェロンガンマ（IFN- γ ）、腫瘍壊死因子（TNF）、インターロイキン-2（
IL-2）、及びインターロイキン-6（IL-6）のレベルにおける一過性の増加を決定
し、一過性の増加は用量依存的であった（データは示さず）。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6 免疫不全異種移植片モデルにおける抗PSMA/抗CD3二重特異性抗体の有効性

異種モデル：腫瘍増殖の抑制				
腫瘍モデル/ マウス系統	N マウス数/ 治療群	二重特異性抗体識 別子	用量	最終腫瘍体積 (m m ³) 平均±SD
C4-2/ NSG	5	PSMA/CD3 -002	0.1mg/k g 0、4、及び7 日目	0±0
	5	アイソタイプ対照		960±660
C4-2/ SIRPα B alb/c- Rag2- IL2γ-B RGにhCD 34+HSC を生着させた	5	PSMA/CD3 -001	1.0μg/マウ ス 週2回	70±60
	5	アイソタイプ対照		260±180
	4	アイソタイプ対照	1170±60 0	(-)

10

20

【表 7】

表 7 免疫能力のある同系モデル (TRAMP-C2/PSMA^{Hum/hum} CD3^{Hum/Hum}) における抗PSMA/抗CD3二重特異性抗体の有効性

				平均血清サイトカイン濃度 (pg/ mL)					脾臓T細胞レベ ル%、 (平均値±SD) #	
二重特異 性抗体識 別子	用量 (ug/ マウス) 週2回 *	N マウス 数/ 治療群	腫瘍体 積 (m m ³) 27日 目 (平均 ±SD)	IF Ng	TN Fa	IL -2	IL -1 2p 70	IL- 6	CD4 +	CD8 +
PSMA /CD3 -001	100	4	50 ±6 0	30	60	60	40	370	8.0 ±1. 0	12. 0±2 .0
	10	5	380 ±65 0	10	50	50	10	330	8.0 ±3. 0	14. 0±4 .0
アイソ タイプ対照	100	5	174 0±5 60	4	30	30	10	230	5.0 ±1. 0	8.0 ±2. 0

30

40

*マウスに、腫瘍移植の日を開始して2回/週の抗体又はアイソタイプ対照を投与した

生mCD45+細胞からの脾臓内のCD4+細胞又はCD8+細胞の割合として測定

50

【実施例 6】

【0140】

転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する患者における、単独で、又は抗PD-1抗体と組み合わせた二重特異性抗PSMA×抗CD3抗体の第1/2相試験

これは、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)を有する患者において、PSMA/CD3-002を単独で、及び静脈内セミプリマブと組み合わせて皮下投与し、安全性、忍容性、薬物動態(PK)、及び抗腫瘍活性を評価するコホート拡大を伴う、非盲検、第1/2相、ヒト初回投与多施設用量漸増試験である。患者は、第2世代抗アンドロゲン療法を含む、転移性及び/又は去勢抵抗性疾患に対して承認された少なくとも2つの従前の全身療法を受けている必要がある。単剤療法としてのPSMA/CD3-002は、毎週投与されるが、最小薬理活性用量の特定後、3週間に1回まで延長され得る。セミプリマブ(350mg)と組み合わせたPSMA/CD3-002は、4週間のPSMA/CD3-002単剤療法リードインサイクル後に3週間に1回投与される。試験療法は、疾患進行、不忍容性の有害事象、同意の撤回、又は試験中止基準が満たされるまで投与される。

10

【0141】

用量漸増における主要目的は、PSMA/CD3-002単独及びセミプリマブとの組み合わせの安全性、忍容性、PK、及び推奨される第2相投薬レジメン(RP2DR)を評価することである。拡大コホート(複数可)は、RP2DRsが決定されると登録される。拡大段階の間、主要目的は、PSMA/CD3-002単独、又は修正前立腺癌ワーキンググループ3の基準に従ってセミプリマブとの組み合わせでの客観的奏効率(ORR)によって測定される臨床活性を評価することである。選択された部位では、PSMA陽電子放出断層撮影/コンピュータ断層撮影スキャンは、研究上の所定の時点で実施される。さらなる詳細は以下に提供される。

20

【0142】

試験の目的

本試験の主な目的は、安全性、忍容性、及びPKを評価し、単剤療法として、又はセミプリマブとの組み合わせ(用量漸増)で、PSMA/CD3-002のRP2DRを決定すること、ならびに単剤療法として、又は修正前立腺癌ワーキンググループ(PCWG3)基準(用量拡大)当たりの客観的奏効率(ORR)によって測定される、セミプリマブとの組み合わせで、PSMA/CD3-002の予備的抗腫瘍活性を評価することである。

30

【0143】

本試験の副次的目的は以下のとおりである。改変PCWG3基準(用量漸増)に従ってORRによって測定される単剤療法として、又はセミプリマブと組み合わせたPSMA/CD3-002の予備的抗腫瘍活性を評価すること、各拡大コホート(拡大あり)における安全性プロファイルを特徴解析すること、PSMA/CD3-002のPKを単剤療法として、又はセミプリマブとの組み合わせで特徴付けるため(用量拡大において)、PSA低下(用量漸増及び用量拡大)によって測定される単剤療法として、又はセミプリマブとの組み合わせで、PSMA/CD3-002の予備的抗腫瘍活性を評価すること、モジュール1のPSMA/CD3-002の免疫原性、及びモジュール2のPSMA/CD3-002及びセミプリマブの免疫原性を評価すること(用量漸増及び用量拡大)。

40

【0144】

本試験の探索的目的は、以下の通りである。

- ・ PSA、疾患制御率(DCR)、応答期間(DOR)、無X線画像上の無増悪生存期間(rPFS)、無増悪生存期間、全生存期間(OS)、応答時間、及び進行までの時間の変化率によって測定される、単剤療法又はセミプリマブと組み合わせたPSMA/CD3-002の予備的抗腫瘍活性を評価すること
- ・ PSMA/CD3-002の影響を評価するための探索的分子バイオマーカーを単独で、又はセミプリマブと組み合わせて評価し、患者集団におけるPSMA/CD3-00

50

2の作用機序、観察された毒性、疾患／標的、ならびに疾患及び応答性の根底にあるゲノム因子を理解する

- ・ P S M A / C D 3 - 0 0 2 単剤療法又はセミプリマブと組み合わせた血清サイトカインレベルと臨床忍容性との間の関係の特徴付けるため
- ・ 抗腫瘍活性を予測するか、又は P S M A / C D 3 - 0 0 2 療法に対して薬力学的に应答する病変組織における腫瘍及びその微小環境の特徴を特定するため
- ・ 抗腫瘍活性又は毒性を予測するか、又は P S M A / C D 3 - 0 0 2 療法に対して薬力学的に应答する末梢免疫細胞集団の特徴を特定するため
- ・ P E T / C T によって評価される、P S M A 陽性及びフルオロデオキシグルコース (F D G) 陽性腫瘍に対する P S M A / C D 3 - 0 0 2 単独又はセミプリマブとの組み合わせの影響を評価すること
- ・ 最も酷い疼痛のベースラインからの変化、簡易疼痛インベントリーの日常活動尺度の平均疼痛及び疼痛干渉を評価すること－短い形態 (B P I - S F)
- ・ B P I - S F 項目3「過去24時間で最悪の痛み」に基づいて、痛みの進行までの時間を評価すること
- ・ P S M A / C D 3 - 0 0 2 単独、又はセミプリマブとの組み合わせが、患者が報告した疾患特異的症状、機能及び健康に関連する生活の質尺度 (Q L Q - C 3 0 、 Q L Q - P R 2 5 、 P G I C 、 P G I S) に及ぼす影響を評価すること。
- ・ 患者集団におけるオピオイド医薬品の使用の変化を評価すること

【0145】

試験デザイン

これは、P S M A / C D 3 - 0 0 2、抗 P S M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体 (b s A b) の安全性、忍容性、有効性、及び P K を評価する第1／2相、ヒト初回投与 (F I H)、非盲検、多施設試験であり、単剤療法として (S C)、又は治療経験のある転移性去勢抵抗性前立腺癌 (m C R P C) を有する患者においてセミプリマブ (モジュール2) を静脈内投与 (I V) と組み合わせて皮下投与 (モジュール1) される。モジュール1は最初に開始され、モジュール2は、モジュール1で薬理学的に活性な最低用量レベルが特定された後に開始される。

【0146】

本試験には用量漸増及び用量拡大の2つの部分がある。本試験のすべての患者は、目標用量に到達する前に、2回の連続した「ステップアップ」用量 (初回用量及び移行用量) の P S M A / C D 3 - 0 0 2 で治療される。ステップアップ投与レジメン及び用量漸増で決定された P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量を含む R P 2 D R は、用量拡大でさらに評価される。

【0147】

用量漸増：用量レベルは、P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量によって定義される。P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量を1/2 (半分) - l o g 増分で漸増させる、5つ (又は最大8つ) の潜在的な用量レベルが設計される。< 100% の用量増分は、任意の所与の用量レベルで観察された毒性に基づいて実施され得る。

【0148】

モジュール1－ステップアップ投与レジメンの決定及び単剤療法 P S M A / C D 3 - 0 0 2 の用量漸増：ステップアップ投与レジメンの初回用量は、0.03mg S C の用量で開始される。三つの用量はすべて、特定の有害事象 (A E) の発生が投与レジメン (初回用量及び移行用量) の変更をもたらすか、又は最大耐量 (M T D) / R P 2 D R が定義される (目標用量) まで、用量レベルごとに1／2対数増分で漸増される。目標用量の投与は、週に1回 (Q W) のスケジュールで開始され、P S A 又は腫瘍応答によって評価されるように、薬理学的に活性な最低用量に達した後、3週間に1回 (Q 3 W) に切り替える。

【0149】

モジュール2－セミプリマブと組み合わせた P S M A / C D 3 - 0 0 2 の用量漸増：モ

10

20

30

40

50

ジュール2に登録された患者は、4週間のPSMA/CD3-002単剤療法リードインサイクル（サイクル0、ステップアップ用量を含むQW SC）を受ける。モジュール2の間、PSMA/CD3-002は、セミプリマブ350mgをQ3W IVでQ3W SCで投与される（サイクル1+）。モジュール2のPSMA/CD3-002の用量漸増は、モジュール1で決定されたPSMA/CD3-002の最小薬理活性用量レベルより少なくとも1用量レベル低い用量レベルから開始される。

【0150】

用量漸増における用量制限毒性の評価：用量制限毒性（DLT）は、より高い用量レベルへの進行を妨げ得る任意の有害事象（AE）である。DLT基準は、他のbsAb及びチェックポイント阻害剤で報告されたAEを組み込む。毒性は、現在のAmerican Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）基準に従って評価されるサイトカイン放出症候群（CRS）を除いて、NCI-CTCAE v5.0に従って評価される。

10

【0151】

両方のモジュールでは、用量レベルの漸増（すなわち、目標用量漸増）は、以下の条件に適用されるBOIN（ベイズ最適間隔）設計規則に従う：1）PSMA/CD3-002の以前に試験されていない用量に関連するDLTが考慮され、2）PSMA/CD3-002の目標用量について毒性率30%のMTDが観察されるまで用量レベルが漸増され、3）用量レベルで治療される患者の最大数は12である。

【0152】

モジュール1では、ステップアップ投与レジメンは、以前の漸増コホート（モジュール1のDL1後）において試験され、目標用量として忍容性があるとみなされた用量からなるため、サイトカイン放出症候群（CRS）及びその他のDLTの発生及び重症度に基づいて、ステップアップ投与レジメンを修正するために別個の規則が適用される。

20

【0153】

DLT観察期間：

モジュール1：モジュール1のDLT観察期間（28日間の最低持続時間）は、被験薬の初回投与時に開始する。DLTの監視は、所与の用量レベルでのPSMA/CD3-002目標用量の初回投与後少なくとも2週間継続する。目標用量の最初の投与前のステップアップ投与中の最大2週間の投与延期の許容量により、DLT期間の最大期間は42日である。ステップアップ投与中に観察されたDLTは、目標用量で観察されたDLTとは別個とみなされ、ステップアップ投与レジメンの修正とみなされる。目標用量で観察されたDLTは、目標用量の忍容性を決定し、用量レベルの漸増を考慮する。

30

モジュール2：DLT観察期間は、サイクル1の1日目に開始する併用療法（PSMA/CD3-002及びセミプリマブ）の第1の用量から21日として定義される。

【0154】

用量拡大：用量拡大中、患者は、単剤療法PSMA/CD3-002（モジュール1）、又は割り当てられたDL（例えば、RP2DR）でセミプリマブ350mg IV Q3W（モジュール2）との併用療法のいずれかを受ける。複数のDLが薬力学的活性を明らかにし、忍容性良好である場合、合計で最大2つの拡大コホートがオープンされ得る。用量漸増及び用量拡大の両方において、安全性評価は、各試験薬剤投与訪問で実施される。放射線学的応答評価は、試験全体を通して9週間ごと（Q9W）に実施される。試験責任医師は、修正されたPCWG3による臨床的又は確定された放射線学的疾患の進行、不忍容性のAE、臨床応答に対する選択的中止、同意の撤回、又はその他の試験中止基準が満たされるまで、試験薬を用いて患者の治療を継続すべきである。その後、同意を取り下げない患者は、治療中止のフォローアップ手順を継続することが求められます。

40

【0155】

試験期間

すべての患者は、3つの連続した試験期間、すなわち、スクリーニング、治療、及び追跡。スクリーニング期間は、最大28日間である。治療期間は、腫瘍評価の頻度と整合す

50

るようにサイクルに分割される。処置期間中、処置サイクルは、概して、両方のモジュールで9週間であり、腫瘍評価は、各サイクルの開始時に起こることがスケジュールされる。モジュール2は、以下に詳細に説明する2つの短いサイクル（サイクル0及び1）を含む。治療は、疾患進行、不耐容性のAE、臨床応答に対する選択的中止、同意の撤回、又は他の試験中止基準のいずれかが満たされるまで継続される。

【0156】

モジュール1－単剤療法PSMA／CD3－002：モジュール1の治療期間は、9週間のサイクルで構成される。サイクル1の間、個々の患者は、目標用量に到達する前に、PSMA／CD3－002の少なくとも2回の漸増「ステップアップ」用量（すなわち、初回用量及び移行用量）を受ける。PSMA／CD3－002の第1の目標用量の投与は、初回用量及び／又は移行用量中にCRSの症状を消散させるために、最大2週間遅延し得る。

【0157】

モジュール1の患者レベルの試験スキームを図1（QW）及び図2（Q3W）に示す。図1及び図2に示すように、PSMA／CD3－002の最初の三つの投与の間、患者は、CRSの全身症状が消散するまで、少なくとも72時間、又はCRSが発生した場合、モニタリングされた環境で観察される。投与後にグレード2以上のCRSが観察された場合、患者は、注射後のCRSがグレード1以下になるまで、各後続の投与についてモニターされた環境で引き続き観察されるべきであり、その時点で、外来診療環境でその後の治療投与を行うことができる。

【0158】

最小薬理活性用量レベルが特定された後、次の用量レベルは、その後登録された患者についてのPSMA／CD3－002の目標用量のQ3Wスケジュールで開始される。初回、移行、及び最初の2回の連続する目標投与間隔は、図2に従って本試験に登録されたすべての患者についてQWのままである。すべての用量がSC投与される。

【0159】

Q3W投与の確立後に登録され、第1の目標用量を受ける前にCRSの症状を消散するために延長されたステップアップ投与期間を必要とする患者については、Q3W投与スケジュールを維持するためにサイクル1を延長してもよい。

【0160】

モジュール1の用量漸増スキーム及び代替スキームを、以下の表8A及び8Bに示す。

【表8－1】

表8A：モジュール1の用量漸増スキーム（単剤療法PSMA／CD3－002）

DL1	初回用量	移行用量	目標用量
DL1	0.03mg	0.1mg	0.3mg
DL2	0.09mg	0.3mg	0.9mg
DL3	0.3mg	0.9mg	3mg
DL4	0.9mg	3mg	9mg
DL5	3mg	9mg	30mg

¹ PSMA／CD3－002の目標用量の投与スケジュールは、QW又はQ3Wであってもよい。

【表 8 - 2】

表 8 B : モジュール 1 の代替用量漸増スキーム (単剤療法 P S M A / C D 3 - 0 0 2)

DL	初回用量	移行用量	目標用量
DL 1	0.03mg	0.1mg	0.3mg
DL 2	0.1mg	0.3mg	1mg
DL 3	0.3mg	1mg	3mg
DL 4	1mg	3mg	10mg
DL 5	3mg	10mg	30mg
DL 6	10mg	30mg	100mg
DL 7	30mg	100mg	300mg
DL 8	100mg	300mg	900mg

¹ P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量の投与スケジュールは、QW
又は Q 3 W であってもよい。

【0161】

モジュール 2 - P S M A / C D 3 - 0 0 2 及びセミプリマブによる併用療法：モジュール 2 に登録された患者の治療期間は、毎週のステップアップ投与を含む、P S M A / C D 3 - 0 0 2 単剤療法リードインサイクル（サイクル 0）から始まる。併用療法と C R S の増強の可能性から、患者は、セミプリマブとの組み合わせを開始する前に、単剤療法リードイン中に C R S を伴わない P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量を許容しなければならない。

【0162】

投与はサイクル 0 中に QW であり、サイクル 1 で Q 3 W に移行する。サイクル 0 は、P S M A / C D 3 - 0 0 2 の初回用量、移行用量、及び 2 回の目標用量としての毎週の単剤療法投薬からなる。サイクル 0 の計画された長さは 4 週間であるが、C R S の初回用量及び移行用量からの消失を可能にするために、又は C R S の症状を伴わない忍容性を実証するために目標用量を繰り返すために、最大 6 週間延長されてもよい。サイクル 1 では、P S M A / C D 3 - 0 0 2 及びセミプリマブの併用療法が開始される場合、最初の治療中の腫瘍評価のタイミングに対応するために 6 週間（42 日）である。その後のサイクル（サイクル 2 以上）は 9 週間（63 日）である。モジュール 2 の患者レベルの試験スキームを図 3 に示す。

【0163】

モジュール 2 では、P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量は、モジュール 1 で忍容性であるとみなされた P S M A / C D 3 - 0 0 2 の目標用量を超えない。すべての P S M A / C D 3 - 0 0 2 用量を S C 投与し、セミプリマブを I V 投与する。グレード 2 以上の C R S がモジュール 1 で同じ用量で観察された場合、患者はサイクル 0 の最初の 3 回の注射についてモニタリングされた状況で観察される（図 5）。すべての患者は、サイクル 1 の第 1 の併用療法について、少なくとも 72 時間、又は C R S のすべての症状が消散するまで、モニタリングされた環境で観察される。さらに、初回投与時にグレード 2 以上の C R S が観察された場合、患者は、注射後の C R S がグレード 1 以下になるまで、各後続の投与

についてモニタリングされた状況で治療を受け続けなければならない、その時点で、その後の治療は外来として投与することができる。

【表 9 - 1】

表 9 A : モジュール 2 の用量漸増スキーム

(セミプリマブと組み合わせた P SMA / CD 3 - 0 0 2)

DL 1、 2	初回用量 QW	移行用量 QW	目標用量 Q 3 W	セミプリマブ Q 3 W
DL 1	0.03	0.1	0.3 mg	350 mg
DL 2	M1 に由来する	M1 に由来する	0.9 mg	350 mg
DL 3	M1 に由来する	M1 に由来する	3 mg	350 mg
DL 4	M1 に由来する	M1 に由来する	9 mg	350 mg
DL 5	M1 に由来する	M1 に由来する	30 mg	350 mg

¹ モジュール 2 が、初回用量及び移行用量がモジュール 1 で定義される用量レベルで開始する場合、それらの定義された用量はモジュール 2 で実施される。

² モジュール 2 が初回用量及び移行用量の定義の前に開始する場合、表 8 A に明記されるのと同じ用量の P SMA / CD 3 - 0 0 2 を、モジュール 2 の初回用量及び移行用量に使用する。

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

表 9 B : モジュール 2 の代替用量漸増スキーム
(セミプリマブと組み合わせた P S M A / C D 3 - 0 0 2)

DL 1、 2	初回用量 Q W	移行用量 Q W	目標用量 Q 3 W	セミプリマブ Q 3 W
DL 1	0.03	0.1	0.3 m g	350 m g
DL 2	M1 に由来する	M1 に由来する	1 m g	350 m g
DL 3	M1 に由来する	M1 に由来する	3 m g	350 m g
DL 4	M1 に由来する	M1 に由来する	10 m g	350 m g
DL 5	M1 に由来する	M1 に由来する	30 m g	350 m g
DL 6	M1 に由来する	M1 に由来する	100 m g	350 m g
DL 7	M1 に由来する	M1 に由来する	300 m g	350 m g
DL 8	M1 に由来する	M1 に由来する	900 m g	350 m g

¹ モジュール 2 が、初回用量及び移行用量がモジュール 1 で定義される用量レベルで開始する場合、それらの定義された用量はモジュール 2 で実施される。

² モジュール 2 が初回用量及び移行用量の定義の前に開始する場合、表 8 B に明記されるのと同じ用量の P S M A / C D 3 - 0 0 2 を、モジュール 2 の初回用量及び移行用量に使用する。

【 0 1 6 4 】

試験母集団

約 199 人の患者が、以下のように本試験に登録される：予測される登録は、用量漸増段階の約 91 人の患者（モジュール 1 では 43 人の患者、モジュール 2 では 48 人の患者）、用量拡大段階では約 108 人の患者である。サンプルサイズの推定は、コホート当たり最大 27 人の患者を有する各モジュールについて最大 2 つの拡大コホートに基づく。

【 0 1 6 5 】

試験母集団には、治療経験 m C R P C を有する男性が含まれる。本試験に含めるためには、患者は、第 2 世代抗アンドロゲン療法（例えば、アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミド）を含む、転移性及び／又は去勢抵抗性疾患に対して少なくとも 2 つの承認された療法を受けている必要がある。

【 0 1 6 6 】

選択基準：患者は、本試験の登録に適格であるためには、以下の基準を満たす必要がある：

1. 男性 ≥ 18 歳
2. 純粋な小細胞癌を伴わない前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌
3. スクリーニング時に $\geq 4 \text{ ng / ml}$ の P S A 値を有し、スクリーニング前の 6 か月以内に進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌（m C R P C）：
 - a. 各評価の間に ≥ 1 週間の間隔で確認された P S A レベルの上昇によって定義される P S A 進行。
 - b. P S A 進行の有無に関わらず、R E C I S T バージョン 1.1 基準に基づく軟組織における放射線学的疾患進行

c. P S A 進行の有無に関わらず、骨スキャン上の 2 つ以上の新しい骨病変の出現として定義される骨の放射線学的疾患進行。注記：スクリーニング時のローカル読取値による R E C I S T バージョン 1.1 による測定可能な病変は、登録の適格性基準ではない

4. 少なくとも 1 つの第 2 世代抗アンドロゲン療法（アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドなど）を含む、転移性及び／又は去勢抵抗性の環境で承認された以前の全身療法（アンドロゲン欠乏療法 [A D T] に加えて）が進行しているか、又は 2 以上ラインに対して不耐性である。

注：混合組織学を有する転移性前立腺癌に対して与えられる非タキサン系化学療法レジメンは許容され、治療選択を評価する際に含まれる。

5. アーカイブ又は新たに取得された腫瘍組織を提供する能力があり、意思がある。注記：用量漸増のみの場合、アーカイブ又は新鮮組織が利用できない場合、前立腺癌の診断を確認する病理報告書を提出してもよい。

6. 睾丸摘出術を受けたか、又は黄体形成ホルモン放出ホルモン（L H R H）アゴニスト療法を受けているか、又は血清テストステロンレベル $< 50 \text{ ng} / \text{dL}$ を用いたアンタゴニスト療法を受けており、試験中に L H R H アゴニスト療法又はアンタゴニスト療法を継続することに同意する。

7. E C O G パフォーマンスステータスが 0 又は 1 である

8. 以下により記録された適切な臓器及び骨髓機能を有している：

a. ヘモグロビン $\geq 8.5 \text{ g} / \text{dL}$

b. 絶対好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9 / \text{L}$

c. 血小板数 $\geq 100 \times 10^9 / \text{L}$

9. 血清クレアチニンは、U L N の 1.5 倍以下、又は推定糸球体濾過量。24 時間の尿クレアチニン収集は、適格性基準を満たすために、計算されたクレアチニークリアランスを代替し得る。

10. 適切な肝機能：

(1) 総ビリルビン値が U L N の 1.5 倍以下であること。ジルベール症候群が判明している患者については、施設 U L N の 3 倍以下が許容される。

(2) $A S T \leq 2.5 \times U L N$

(3) $A S T \leq 2.5 \times U L N$

(4) $A S T \leq 2.5 \times U L N$

11. 診療や試験関連の手続きや要件を遵守する意思と能力があること

12. 保健当局及び医療機関のガイドラインで規定されているとおり、インフォームドコンセントを提供することを望み、かつ可能であること

13. 試験関連の質問票を理解し、入力することができる

【 0 1 6 7 】

除外基準：以下の基準のいずれかを満たす患者は、本試験から除外される：

1. 別の試験で現在治療を受けている

2. 試験治療の初回投与から 4 週間以内に、試験薬又は試験装置の試験に参加している

3. 投与の 3 週間以内に承認された全身療法（シプルセル T を含む）を用いた処置を受けているか、又は包含基準に記載されるように、かつ以下に記載されるような臨床検査変化を除いて、任意の急性毒性からまだ回復していない（すなわち、グレード 1 以下又はベースライン）：

a. グレード 2 以下のニューロパチーを有する患者

4. 試験薬の最初の投与から 14 日以内に放射線療法又は大手術を受けた、又は A E から回復していない（すなわち、グレード 1 以下又はベースライン）。ただし、選択基準及び以下に記載される臨床検査変化を除く：

a. グレード 2 以下のニューロパチーを有する患者

5. 試験治療の第 1 の用量の 5 半減期以内に、任意の以前の全身生物学的療法を受けている。注記：7 日より長い半減期を有するセツキシマブ、リツキシマブ、又は他の非免疫調節抗体を用いて以前に処置された患者は、少なくとも 30 日、最後の処置から経過した

10

20

30

40

50

場合、スポンサーとの考察後、許可する。

6. P S M A 標的化療法を以前に受けたことがある

7. 用量エスカレーションとモジュール1の用量拡大：試験治療前の5半減期以内に抗癌免疫療法（シプルセル-T以外）を以前に受けたことがある。免疫調節剤の例としては、C T L A - 4、4 - 1 B B（C D 1 3 7）、もしくはO X - 4 0のブロッカー、治療用ワクチン、抗P D - 1 / P D - L 1、ホスホイノシチド3 - キナーゼ（P I 3 K）デルタ阻害剤、又はサイトカイン抗癌治療が挙げられる。注記：以前に試験細胞ベースの療法（例えば、C A R - T細胞）を受けた患者は除外される

8. モジュール2 用量拡大：過去に抗癌免疫療法を受けたことがある。免疫調節剤の例としては、C T L A - 4、4 - 1 B B（C D 1 3 7）、又はO X - 4 0のブロッカー、治療用ワクチン、抗P D - 1 / P D - L 1、P I 3 K d e l t a阻害剤、C A R - T細胞、又はサイトカイン抗癌処置が挙げられる。注記：シプルセル-Tを用いた以前の治療は許容される

9. ホルモン補充で適切に管理された内分泌障害を除いて、試験薬物療法の3か月前に免疫介在性A Eから回復していない（すなわち、グレード1以下又はベースライン）患者

10. 免疫関連A Eにより抗癌免疫調節療法を永久的に中止した患者

11. 試験薬初回投与前1週間以内に、コルチコステロイド療法（プレドニゾン10mg / 日以上又は同等の抗炎症薬）を継続又は必要とする疾患がある。生理学的補充用量は、免疫抑制目的で投与されていない限り、プレドニゾン / 日又は同等物の> 10mgである場合であっても許容される。吸入ステロイド又は局所ステロイドは、自己免疫性障害の治療を目的としていないことを条件として、許容される。注記：短期間のステロイド（登録前の週で最大2日間）又は生理学的置換を必要とする患者は、試験に登録することができる。

12. 全身性免疫抑制治療を必要とする重大な自己免疫疾患の所見が現在認められ、又は最近（5年以内）認められている 以下は除外されない：白斑、回復した小児喘息、ホルモン補充のみを必要とする内分泌異常症（甲状腺機能低下症、一型糖尿病など）、又は全身治療を必要としない乾癬。

13. 肝転移を有する

14. 進行中の別の悪性腫瘍を有するか、又は積極的な治療を必要とするが、以下を除く：

a. 潜在的に治療療法を受けた非黒色腫皮膚癌

b. 決定的な局所対照（アジュバントホルモン療法の継続の有無に関わらず）で効果的に治療されるとみなされた任意の腫瘍

15. 用量漸増：以前に処置された転移を含むC N S転移の既往歴

用量拡大：未治療又は活動性の原発性脳腫瘍、C N S転移、軟膜疾患、又は脊髄圧迫 例外：以前に処置された中枢神経系転移又は脊髄圧迫を有する患者は、以下である限り、参加することができる：

a. 試験薬初回投与前の少なくとも6週間進行の証拠がなく、神経学的症状がベースラインに戻っている

b. 中枢神経系転移の新規転移又は拡大の証拠がない

c. 試験薬初回投与前の2週間以内に中枢神経系転移又は脊髄圧迫を管理するための全身性コルチコステロイドを必要としない

16. 試験治療の初回投与前の1年の間に、脳炎、髄膜炎、神経変性疾患（日常生活 [A D L]の活動に干渉しない軽度の認知症を除く）又は制御不能な発作を有する

17. 試験薬初回投与前の5年以内に間質性肺疾患又は活動性非感染性肺炎の既往歴、又は何らかの証拠を有する。放射線照射野での放射線肺炎の既往歴は許容する

18. ヒト免疫不全ウイルスによる管理不能な感染、B型肝炎もしくはC型肝炎感染を有し、又は免疫不全の診断を受けている

a. 患者はスクリーニング時にC型肝炎ウイルス（H C V）及びB型肝炎ウイルス（H B V）について検査される

10

20

30

40

50

b. 既知のHIV感染者で、感染がコントロールされている（ウイルス量（HIV RNA PCR法）が検出されず、CD4数が350以上であり、自然治癒又は安定した抗ウイルス療法を受けている）患者は許可される。管理されたHIV感染を有する患者については、現地の基準に従ってモニタリングを行う

c. 感染を管理しているB型肝炎（HBsAg+）（検出限界未満である血清B型肝炎ウイルスDNA PCR、かつB型肝炎のための抗ウイルス療法を受けている）を有する患者は、許可する。管理された感染を有する患者は、HBV DNAの定期的なモニタリングを受けなければならない。患者は、試験薬の最終投薬から少なくとも6カ月間、抗ウイルス療法を受け続けなければならない。

d. C型肝炎ウイルス抗体陽性（HCV Ab+）であり、管理された感染（自然発生又は抗HCV療法のコース前に十分なまでの応答のいずれかの、PCRによる検出不能なHCV RNA）を有する患者は、試験に登録できる。

19. 試験薬初回投与の2週間以内に入院又は抗感染薬の静脈内投与を必要とする感染症を有する

20. 試験薬開始予定から28日以内に生ワクチンを接種した

21. 過去に同種幹細胞移植を受けたことがある、又は任意の時点で臓器移植を受けたことがある、又は試験薬開始前12週間以内に自己幹細胞移植を受けたことがある

22. 試験薬の成分に対する既知のアレルギー又は過敏性を有する。

23. 本試験の参加に支障をきたすような既知の精神疾患又は薬物乱用障害がある。

24. 何らかの病状があり、併存疾患 身体検査所見、又は代謝機能不全、又は臨床検査異常 試験責任医師の意見では 安全性リスクが高く、及び／又は試験の結果の解釈に影響を及ぼす可能性があるため、前記患者が臨床研究に参加するのに適さないようにする方法であって、以下に限定されないが、重大な心血管疾患（例えば、ニューヨーク心臓協会のクラスIII又はIVの心疾患、過去6か月以内の心筋梗塞、不安定な不整脈又は不安定な狭心症）及び／又は重大な肺疾患（例えば、閉塞性肺疾患及び症候性気管支けいれんの既往）

25. 心エコー図又はマルチゲート取得スキャン（MUGA）により心臓駆出分画率が<40%である

【0168】

試験治療

PSMA／CD3-002は、0.3mg～30mg（ただし、最大900mgであり得る）の用量で、目標用量レベルとしてSC投与によりQW又はQ3Wのいずれかで投与される。

センプリマブは、350mgをQ3Wに併用し、30分かけて点滴静注する。

【0169】

両方の薬剤が同日に投与される場合、PSMA／CD3-002を最初に投与し、センプリマブの投与は、PSMA／CD3-002の投与完了後30分以内に行われるべきである。

【0170】

C1D1から開始する全ての登録患者については、以下に詳述するように、ステロイドの定期的な事前投薬が必要となる：

- ・ 2回目の全用量（例えば、C1D22）までの投与の日及び翌日に10mgのデキサメタゾンIV／PO

- ・ 2回目の全投与後に漸減を開始する

3回目の全用量での10mg IV／PO（例えば、C1D29）

4回目の全用量での6mg IV／PO（例えば、C1D36）

【0171】

試験評価項目

本試験の主要評価項目は以下のとおりである。用量制限毒性、その他の治療下で発生した有害事象（TEAE、irAEを含む）、重篤なAE（SAE）、特に関心のある有

10

20

30

40

50

害事象（A E S I）、及び臨床検査異常（用量漸増）；単剤療法として、又はセミプリマブと組み合わせた血清中のP S M A / C D 3 - 0 0 2濃度（用量漸増）、及び修正前立腺癌ワーキンググループ3（P C W G 3）基準による客観的奏効率（O R R）、（用量拡大における）は、以下に基づいて応答を達成した患者の割合として定義される：

－ ≥ 4 週間後の第2のP S A検査により確認された、ベースラインからのP S Aの $\geq 50\%$ の低下、及び／又は

－ 完全奏効（C R）又は部分奏効（P R）が確定されたX線応答

主な副次的評価項目は以下の通りである：改変P C W G 3基準（用量漸増）によるO R R、ベースラインからのP S Aの $\geq 50\%$ の低下に基づいて応答を達成した患者の割合として定義され、 ≥ 4 週間後の第2のP S A検査によって確認され、及び／又は完全奏効（C R）又は部分奏効（P R）の確定されたX線応答、用量制限毒性、他のT E A R（i r A Eを含む）、S A E、A E S I及び臨床検査異常（拡大）；単剤療法として、又はセミプリマブ（用量拡大）と組み合わせた血清中のP S M A / C D 3 - 0 0 2濃度；ベースラインからP S Aが $\geq 50\%$ 低減した患者の割合、 ≥ 4 週間後の第2のP S A検査（用量漸増及び拡大）によって確認される；ベースラインからP S Aが $\geq 90\%$ 低減した患者の割合、 ≥ 4 週間後の第2のP S A検査（用量漸増及び拡大）によって確認される；免疫原性とモジュール1のP S M A / C D 3 - 0 0 2に対する抗薬物抗体（A D A）、及びモジュール2のP S M A / C D 3 - 0 0 2及びセミプリマブに対するA D Aによって測定される（用量漸増及び拡大）。

【0172】

探索的評価項目は以下のとおりである：

- ・ P S Aの変化率
- ・ 疾患管理率（D C R）（改変P C W G 3及びi R E C I S Tを介して）
- ・ X線応答（r D O R）に基づく応答期間（D O R）（改変P C W G 3及びi R E C I S Tを介して）
- ・ P S A応答に基づくD O R
- ・ 放射線学的無増悪生存期間（r P F S）（改変P C W G 3及びi R E C I S Tを介して）
- ・ P S A無増悪生存期間
- ・ 全生存期間（O S）
- ・ X線応答に基づく応答までの時間（修正P C W G 3及びi R E C I S Tを介して）
- ・ P S A応答に基づく応答までの時間
- ・ X線進行に基づく進行までの時間
- ・ P S A進行に基づく進行までの時間
- ・ ベースライン時及び療法中の経時的な腫瘍組織試料中の治療標的（例えば、P D - 1 / P D - L 1、P S M A、及びC D 3 + T細胞）の存在量及び分布
- ・ C T C存在量及び分子特性の臨床的有効性との関連
- ・ ベースライン時及び治療時のc t D N A、C T C、及び／又は腫瘍組織の腫瘍変異プロファイリング。これには、個々の体細胞変異体の評価、腫瘍変異量（T M B）、D N A修復経路遺伝子の変化、及びこれらの特徴と薬物応答との間の関係の評価が含まれる
- ・ ベースライン及び治療時の循環T細胞サブセットの存在量及び表現型、ならびにそれらの薬力学的応答と臨床的有効性又は毒性との関連
- ・ 全身炎症マーカー（血清サイトカインなど）の濃度、免疫活性及び臨床毒性
- ・ 療法開始後の腫瘍P S M A及びF D G P E Tシグナルのベースラインからの変化
- ・ ベースラインP S M A P E T腫瘍陽性と臨床活性との関連
- ・ 疼痛進行までの時間（T T P P）を簡易疼痛インベントリショートフォーム（B P I - S F）項目3（「24時間で最悪の疼痛」）及び乳酸塩鎮痛剤の使用により評価する
- ・ B P I - S Fによって測定される疼痛重症度及び疼痛干渉のベースラインからの変化
- ・ E O R T C Q L Q - C 3 0 G H S / Q o Lスケールスコアによって測定されるG H S / Q o Lのベースラインからの変化

- ・ EORTC QLQ-C30 身体機能スコアによって測定される身体機能のベースラインからの変化
 - ・ EORTC QLQ-PR25 尿症状尺度スコアによって測定される、尿症状のベースラインからの変化
- 【0173】

結果：前立腺癌患者におけるPSMA／CD3-002及びセミプリマブの投与は、持続的な疾患制御による完全奏効又は部分奏効をもたらすことが予想される。

【0174】

本発明は、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲を限定されるものではない。実際には、本明細書に記載されるものに加えて本発明の様々な修正が、前述の記載から当業者に明らかとなるであろう。そのような修正は、添付される特許請求の範囲内にあることを意図している。

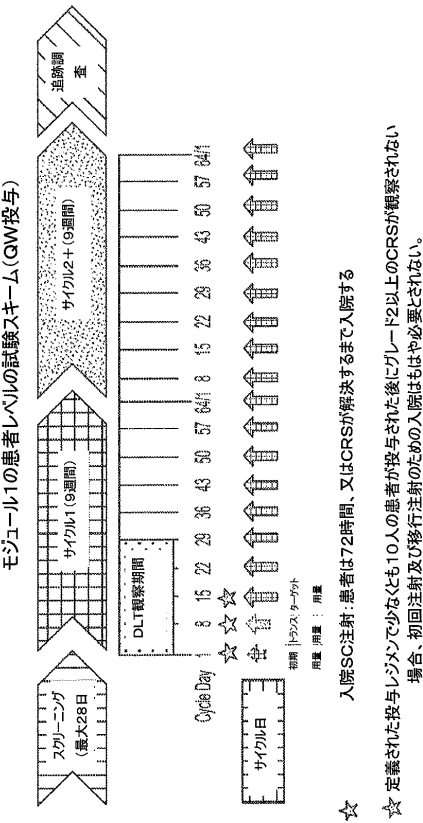
【表10】

S T、26形式の配列表から除外された配列

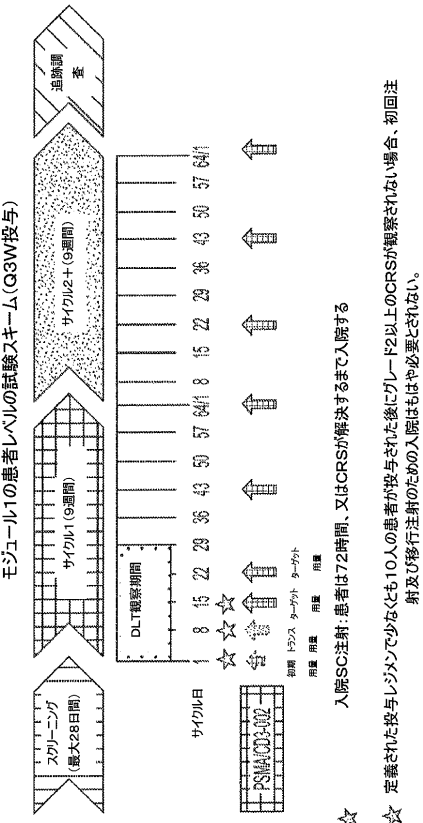
配列番号	配列
9	AAS
27	AAS

【図面】

【図1】



【図2】



10

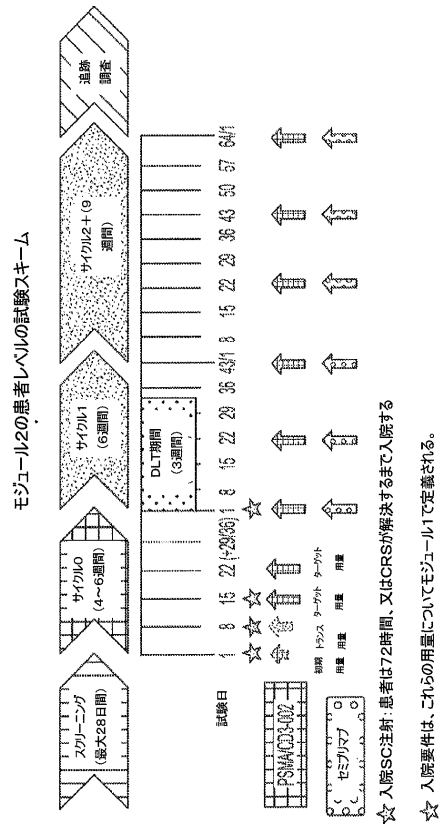
20

30

40

50

【図 3】



【配列表】

2025517336000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/022243

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 C07K16/28 C07K16/30 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/399372 A1 (KIRSHNER JESSICA R [US] ET AL) 24 December 2020 (2020-12-24) paragraph [0145]; claims 1, 4, 15, 16; sequences 1-3 -----	1-52
X	WO 2020/212947 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 22 October 2020 (2020-10-22) claims 1-3 -----	1-52
X	WO 2022/060878 A1 (AMGEN INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) claims 1, 26, 29, 30; examples 1, 2 -----	1-52
X	WO 2018/098356 A1 (HARPOON THERAPEUTICS INC [US]; SETO PUI [US]) 31 May 2018 (2018-05-31) claims 1,2, 9, 23, 24; example 7 ----- -/--	1-52
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2023		Date of mailing of the international search report 30/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Saame, Tina

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/022243

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/079115 A1 (MCDEVITT THERESA [US] ET AL) 18 March 2021 (2021-03-18) claims 1, 2 -----	1-52
X	DEEGEN PETRA ET AL: "The PSMA-targeting Half-life Extended BiTE Therapy AMG 160 has Potent Antitumor Activity in Preclinical Models of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 27, no. 10, 15 May 2021 (2021-05-15), pages 2928-2937, XP093045871, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3725 figure 4 -----	1-52

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/022243

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/022243

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020399372 A1	24-12-2020	AU 2020296181 A1	16-12-2021
		CA 3139827 A1	24-12-2020
		CN 114025802 A	08-02-2022
		EP 3986933 A1	27-04-2022
		IL 289041 A	01-02-2022
		JP 2022537019 A	23-08-2022
		KR 20220024594 A	03-03-2022
		MA 56515 A	27-04-2022
		US 2020399372 A1	24-12-2020
		WO 2020257681 A1	24-12-2020
		ZA 202109048 B	29-03-2023
WO 2020212947 A1	22-10-2020	AR 118720 A1	27-10-2021
		AU 2020259404 A1	23-09-2021
		BR 112021020532 A2	15-03-2022
		CA 3136888 A1	22-10-2020
		CN 113747944 A	03-12-2021
		EP 3956022 A1	23-02-2022
		JP 2022529985 A	27-06-2022
		KR 20220002899 A	07-01-2022
		MA 55717 A	23-02-2022
		TW 202104265 A	01-02-2021
		US 2021040209 A1	11-02-2021
		WO 2020212947 A1	22-10-2020
WO 2022060878 A1	24-03-2022	NONE	
WO 2018098356 A1	31-05-2018	AU 2017363302 A1	27-06-2019
		BR 112019010602 A2	17-12-2019
		CA 3044729 A1	31-05-2018
		CN 110198737 A	03-09-2019
		EP 3544629 A1	02-10-2019
		IL 266801 A	31-07-2019
		JP 7215997 B2	31-01-2023
		JP 2019535763 A	12-12-2019
		KR 20190087539 A	24-07-2019
		US 2018162949 A1	14-06-2018
		US 2021095047 A1	01-04-2021
		WO 2018098356 A1	31-05-2018
US 2021079115 A1	18-03-2021	AR 118721 A1	27-10-2021
		AU 2020259405 A1	23-09-2021
		BR 112021020873 A2	19-04-2022
		CA 3136892 A1	22-10-2020
		CN 113747945 A	03-12-2021
		EP 3956023 A1	23-02-2022
		JP 2022529970 A	27-06-2022
		KR 20220002900 A	07-01-2022
		MA 55718 A	23-02-2022
		TW 202104266 A	01-02-2021
		US 2021079115 A1	18-03-2021
		WO 2020212949 A1	22-10-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 K 16/46

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ル・リバー・ロード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 サビナ・サンディグルスキー

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 . タリータウン . オールド・ソー・ミル・リバー・ロード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 イスラエル・ローウィー

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 . タリータウン . オールド・ソー・ミル・リバー・ロード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 フランク・ゼーバッハ

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 5 9 1 . タリータウン . オールド・ソー・ミル・リバー・ロード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C085 AA14 BB01 BB36 CC23 DD62 EE01

4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA75 EA20 EA50 FA74